



PCT

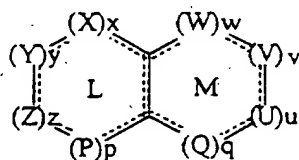
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 207/337, 307/54, 333/24, 333/52, 405/04, 405/10, 409/04, 409/14, C07C 47/52, 69/78, A61K 31/34, 31/38, 31/40</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO97/34869</p> <p>(43) 国際公開日 1997年9月25日(25.09.97)</p>												
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00852</p> <p>(22) 国際出願日 1997年3月18日(18.03.97)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">特願平8/88792</td> <td style="width: 30%;">1996年3月18日(18.03.96)</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">JP</td> <td style="width: 30%;"></td> </tr> <tr> <td>特願平8/210836</td> <td>1996年8月9日(09.08.96)</td> <td style="text-align: center;">JP</td> <td></td> </tr> <tr> <td>特願平8/345515</td> <td>1996年12月25日(25.12.96)</td> <td style="text-align: center;">JP</td> <td></td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JP) 〒112-88 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 田上克也(TAGAMI, Katsuya)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市乙戸南2-13-2 Ibaraki, (JP) 吉村寛幸(YOSHIMURA, Hiroyuki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市松代5-9-34 Ibaraki, (JP) 永井光雄(NAGAI, Mitsuo)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮4-6-3-511 Ibaraki, (JP) 日比滋樹(HIBI, Shigeki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮2-6-1-102 Ibaraki, (JP) 菊池浩一(KIKUCHI, Kouichi)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市東若松町3376-1-302 Ibaraki, (JP) 佐藤 隆(SATO, Takashi)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮1-16-15-II-B-101 Ibaraki, (JP)</p>			特願平8/88792	1996年3月18日(18.03.96)	JP		特願平8/210836	1996年8月9日(09.08.96)	JP		特願平8/345515	1996年12月25日(25.12.96)	JP	
特願平8/88792	1996年3月18日(18.03.96)	JP												
特願平8/210836	1996年8月9日(09.08.96)	JP												
特願平8/345515	1996年12月25日(25.12.96)	JP												
<p>沖田 真(OKITA, Makoto)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市松代3-23-1-309 Ibaraki, (JP) 岡本 康(OKAMOTO, Yasushi)(JP/JP) 〒300-24 茨城県筑波郡谷和原村網の台6-4-15 Ibaraki, (JP) 長坂由美子(NAGASAKA, Yumiko)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市松代5-16-521-203 Ibaraki, (JP) 小林直樹(KOBAYASHI, Naoki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市松代3-9-5-402 Ibaraki, (JP) 飛弾隆之(HIDA, Takayuki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市東新井34-6-202 Ibaraki, (JP) 田井健二(TAI, Kenji)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市稲荷前9-7-305 Ibaraki, (JP) 徳原直紀(TOKUHARA, Naoki)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市春日4-19-13-203 Ibaraki, (JP) 小林精一(KOBAYASHI, Seiichi)(JP/JP) 〒300 茨城県土浦市中高津2-10-26 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 古谷 肇, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>														
<p>(54) Title: FUSED-RING CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 縮合環含有カルボン酸誘導体</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Fused-ring carboxylic acid derivatives represented by general formula (A) and pharmacologically acceptable salts thereof, which can provide medicines excellent in retinoic acid receptor agonist activities, wherein the symbol --- represents a single or double bond; and each of X, Y, Z, P, Q, U, V and W represents -O-, -S- or a group represented by formula (a), wherein R^k (k: 1-8) represents hydrogen, halogeno, optionally substituted lower alkyl, etc., and either R^7 or R^8 represents a group represented by formula (b), wherein rings A and B represent each independently an optionally substituted aromatic hydrocarbon or unsaturated heterocyclic ring; and D represents an optionally protected carboxyl group.</p>														
<p style="text-align: right;">(A)</p>														
<p style="text-align: right;">(a)</p>														
<p style="text-align: right;">(b)</p>														

(57) 要約

優れたレチノイン酸レセプターアゴニスト作用を有する医薬を提供する。

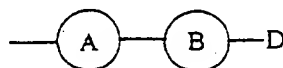
下記の一般式で示される構造を有する縮合環含有カルボン酸誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。



(式中、 --- は単結合または二重結合を意味する。式中 X、Y、Z、P、Q、U、V および W は式 ---O--- で示される基、式 ---S--- で示される基又は



[式中 R^k ($k:1\sim 8$) は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基等を意味する。且つ、 R^1 または R^2 のいずれか一方は式



(A 環および B 環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味し、D は保護基を有していてもよいカルボキシ基を意味する。) である。] で示される基を意味する。) ~

情報としての用途のみ

PCT に基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁に PCT 加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BB	バルバドス	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BF	ブルキナファソ	GH	ガーナ	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	HN	ホンデュラス	MK	マケドニア	TD	チャド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	VI	ヴィエトナム	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CC	カカス	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MW	モザンビーク	TR	トルコ
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KR	韓国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	KZ	カザフスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CN	中国	LU	ルクセンブルグ	PT	ポルトガル	YU	ユーゴスラビア
CO	コロンビア	RO	ルーマニア				
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						

明 細 書

縮合環含有カルボン酸誘導体

発明の背景

発明の分野

本発明は縮合環含有カルボン酸誘導体およびその薬理学的に許容される塩に関する。更に詳しくは、レチノイン酸レセプターアゴニスト作用を有する新規縮合環含有カルボン酸誘導体、およびその薬理学的に許容される塩に関する。

関連技術の記述

レチノイン酸はヒトおよび哺乳類動物の成長や生命維持に必須の物質である。個体発生時には形態形成因子として、また成体においても細胞の分化、増殖に対して多岐にわたる作用を有することが知られている。例えば表皮においては角質化反応、毛髪形成や皮脂腺機能などに関与し、結合組織においては骨、軟骨代謝に、免疫系では免疫機能調節、神経系では神経細胞の分化、血液系では血球細胞の分化、増殖、その他脂質代謝、鉱質代謝や基礎代謝などに関与することが知られている。これらレチノイン酸の多彩な生理作用は、細胞の核内に存在するレチノイドレセプターファミリーを介しての転写活性化因子の発現調節、コラゲナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子やチロシンキナーゼなどの酵素の発現調節さらには、IL-6などのサイトカインの産生の調節など、各種多様の制御機構により発揮される。

近年、これらのレチノイン酸の生理作用と様々な病態との関連性

が次第に明らかとなり、特に急性前骨髄性白血病などに代表されるある種の癌ではオールトランスレチノイン酸による分化誘導療法が新たな癌の治療法として注目を集めている。

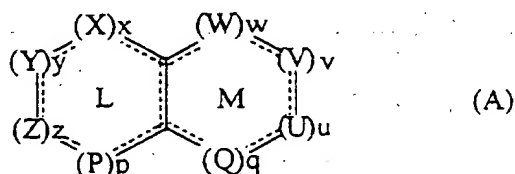
しかしながら、レチノイン酸においては肝代謝酵素であるP450誘導などに基づく耐性の出現や、蓄積性に基づく副作用の発現など種々の問題点が明らかになりつつある。このような状況から、様々な疾病に対する予防・治療薬としてレチノイン酸に代わる新たなレチノイド関連化合物の研究開発が望まれている。

発明の開示

発明の概要

このような状況に鑑み、本発明者らは以下に示すカルボン酸含有縮合環系化合物(A)が所期の目的を達成することを見いだし本発明を完成した。

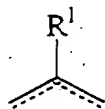
一般式(A)



{式中、L環およびM環は縮合しているものとする。

----- は単結合または二重結合を意味する。

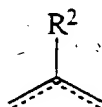
Xは式-O-で示される基、式-S-で示される基、または、



(式中R¹は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい

低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、または置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。)で示される基を意味する。xは0または1の整数を意味する。

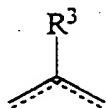
Yは式-O-で示される基、式-S-で示される基、または、



(式中 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有

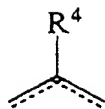
していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基または置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。) で示される基を意味する。y は 0 または 1 の整数を意味する。

Z は式 -O- で示される基、式 -S- で示される基、または、



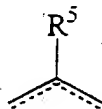
(式中 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基または置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。) で示される基を意味する。z は 0 または 1 の整数を意味する。

P は式 -O- で示される基、式 -S- で示される基、または、



(式中 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、または置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。) で示される基を意味する。 p は 0 または 1 の整数を意味する。

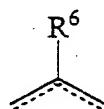
Q は式 $-O-$ で示される基、式 $-S-$ で示される基、または、



(式中 R^5 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置

換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、または置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。)で示される基を意味する。qは0または1の整数を意味する。

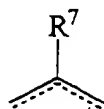
uは式—O—で示される基、式—S—で示される基、または、



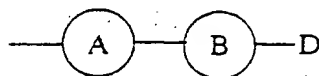
(式中R⁶は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリー

ルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基または置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。) で示される基を意味する。wは0または1の整数を意味する。

Vは式—O—で示される基、式—S—で示される基、または、



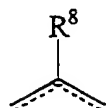
[式中R⁷は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または、



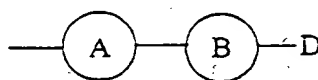
(A環およびB環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味し、Dは保護基を有していてもよいカルボキシ基を意味する。) で示される基を意味する。]

で示される基を意味する。vは0または1の整数を意味する。

Wは式—O—で示される基、式—S—で示される基、または、



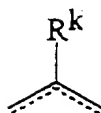
[式中R⁸は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または、



(A環およびB環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味し、Dは保護基を有していてもよいカルボキシ基を意味する。)で示される基を意味する。]

で示される基を意味する。wは0または1の整数を意味する。

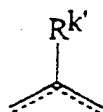
なお、X、Y、Z、P、Q、U、VおよびWの式



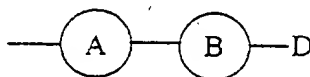
における式 ----- は単結合、または二重結合を意味する。

また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち隣り合う2つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒に環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を含んでいてもよく、また置換基を有していてもよい。

x 、 y 、 z および p において、 $4 \geq x + y + z + p \geq 3$ でなければならない、 u 、 v 、 w および q において $4 \geq u + v + w + q \geq 3$ でなければならない。また、 V および W のいずれか一方は式



であり ($R^{k'}$ は R^7 または R^8 を意味する)、且つ、そのときの R^7 または R^8 は式



である (A 環および B 環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味し、D は保護基を有していてもよいカルボキシ基を意味する。)。ただし、L 環が完全に飽和している化合物は除く。)

で示される縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

さらに本発明は薬理学的に有効な量の上記の縮合環含有カルボン

酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物と薬理学的に受容できる担体を含む医薬組成物を提供する。

さらに本発明はその縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物であるレチノイン酸レセプターアゴニストを提供する。

本発明はレチノイン酸レセプターのアゴニスト作用が有効な疾患の予防・治療剤でもある。

さらに本発明は薬理学的に有効な量の上記の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物をレチノイン酸レセプターアゴニスト作用が有効な疾患を有する患者に投与することによってその疾患を予防・治療する方法やその縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物をレチノイン酸レセプターアゴニスト作用が有効な疾患の治療剤を製造することに用いることを提供する。

発明の詳細な説明

上記一般式(A)の定義において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の定義にみられるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の定義にみられる低級アルキル基とは、炭素数1-6の直鎖もしくは分枝のアルキル基を意味する。例を挙げれば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1,2-ジメチルブチル基、

2, 3-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 1-ジエチルプロピル基、2, 2-ジエチルプロピル基、1, 2-ジエチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1, 1-ジエチルエチル基等をあげることができる。更にこれらアルキル基は1-3個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子で置換されていてもよい。即ち、トリフルオロメチル基やジブロモエチル基なども一般式(A)における直鎖もしくは分枝低級アルキル基に包含される。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の定義にみられるシクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基またはシクロオクチル基などの炭素数1-8のものを意味する。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の定義にみられる低級アルコキシ基とは、炭素数1-6の直鎖あるいは分岐状のアルコキシ基を意味する。例を挙げれば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、1, 2-ジメチルプロピルオキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロピルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、1, 2-ジメチルブチルオキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、1-エチル-2-メチルプロピルオキシ基、1-メチル-2-エチルプロピルオキシ基等をあげることができる。更に、これらのアルコキシ基は1-3個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など

のハロゲン原子で置換されていてもよい。即ち、トリフルオロメトキシ基や、ジブロモエトキシ基なども本発明における低級アルコキシ基に包含される。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の定義にみられる置換基を有していてもよいアリール基において、アリールとはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基やアントラセニル基などを意味する。

A環およびB環の定義にみられる置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環において、芳香族炭化水素環とはベンゼン環、ナフタレン環、アントラセニル環等を意味する。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリール基とは硫黄原子、酸素原子または窒素原子が1-4個包含されている単環または縮合環から誘導される基を意味する。例えば、チエニル基、フリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ピコリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリジニル基、イソインドリル基、インドリル基、イソキノリニル基、キノリル基、フタラジニル基、キノキサリニル基、ナフチリジニル基、キナゾリニル基、アクリジニル基またはフラゼニル基などを意味する。

A環およびB環の定義にみられる置換基を有していてもよい複素環において、複素環とは硫黄原子、酸素原子または窒素原子が1-4個包含されている単環または縮合環を意味する。例えば、チオフェン環、フラン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、イソベ

ンゾフラン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、イソチアゾール環、イソキサゾール環、イソインドール環、インドール環、イソキノリン環、キノリン環、フタラジン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、アクリジン環またはフラザン環等を意味する。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の定義にみられる置換基を有していてもよいアリールアルキル基においてアリールとは、上記アリール基と同様の意味を有する。また、この場合のアルキルとは上記低級アルキルと同様の意味を有する。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の定義にみられる置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基とは、上記ヘテロアリールが上記低級アルキルのいずれかの炭素原子に結合しているものを意味する。

置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基において、置換基とはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルなどの直鎖もしくは分枝低級アルキル基、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシなどの直鎖もしくは分枝低級アルコキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基などを意味する。

Dの定義にみられる保護基を有していてもよいカルボキシル基において、保護基とは例えば、メチル基、エチル基、t-ブチル基等の低級アルキル基やp-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチル等の置換基を有していてもよいフェニル基で置換された低級アルキル基、2,2,2-トリクロロエチル、2-ヨードエチルなどのハロゲン化低級アルキル基、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、1-アセトキシエチル、2-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、2-ピバロイルオキシエチルなどの低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、パルミトイルオキシエチル、ヘプタデカノイルオキシメチル、1-パルミトイルオキシエチルなどの高級アルカノイルオキシ低級アルキル基、メトキシカルボニルオキシメチル、1-ブトキシカルボニルオキシエチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、カルボキシメチル、2-カルボキシエチルなどのカルボキシ低級アルキル基、3-フタリジル等のヘテロアリール基、4-グリシルオキシベンゾイルオキシメチルなどの置換基を有していてもよいベンゾイルオキシ低級アルキル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルなどの(置換ジオキサレン)低級アルキル基、1-シクロヘキシルアセチルオキシエチルなどのシクロアルキル置換低級アルカノイルオキシ低級アルキル基、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルなどのシクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基などをあげることがで

きる。すなわち、保護基を有していてもよいカルボキシル基とはカルボキシル基、または化学的手段で、もしくは生体内で、分解されてカルボン酸を与える基である。

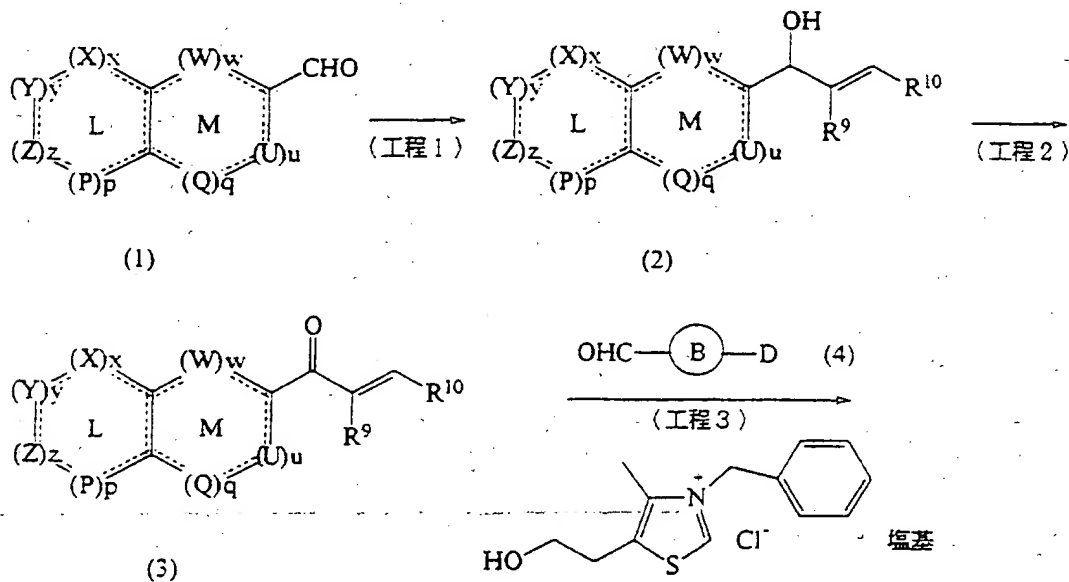
本発明における薬理学的に許容される塩とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩などの無機塩、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩または例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸との塩などを挙げることができる。

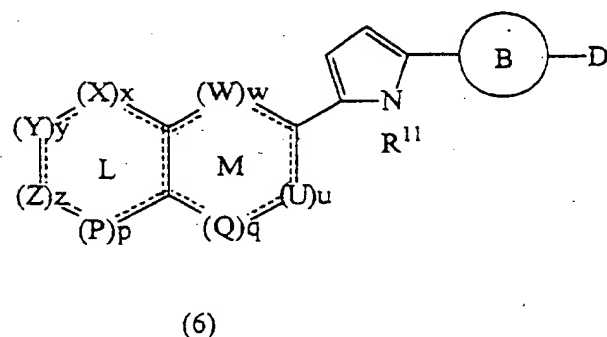
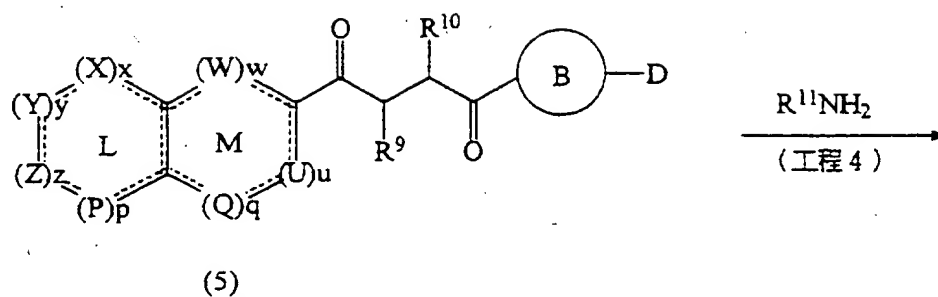
また、これらの化合物に光学異性体が存在する場合には、これらも本発明に含まれる。

本発明化合物群は通常用いられる方法または通常用いられる方法を組み合わせることによって、容易に得ることができる。以下にその一例を示す。

製造方法 1

環 A がピロール環である場合は以下の方法で得ることができる。





(工程 1)

アルデヒド体(1)を通常の方法で有機金属試薬と反応させてアリールアルコール体(2)を得る反応である。

有機金属試薬として例を挙げれば、グリニャール試薬、有機リチウム試薬、有機亜鉛試薬、有機銅錯体などを挙げることができる。反応溶媒としては反応に関与しないあらゆるものが用いられるが、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒などを例として挙げることができる。反応温度はおよそ -78°C から溶媒の沸点までであるが、好ましくはおよそ -78°C から 20°C までである。

(工程 2)

工程 1 で得られたアリールアルコール体(2)を通常の方法で酸化することによりビニルケトン体(3)を得る工程である。

酸化は通常用いられる方法であれば、いかなる方法でもよいが、

適当な酸化剤を用いて酸化する方法が好ましい。酸化剤としては活性化された二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、ジクロム酸ピリジニウム、Dess-Martin試薬、Swern酸化等が用いられる。反応溶媒としては反応に関与しないあらゆる有機溶媒を用いることができるが、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトンなどを好ましいものとして挙げるができる。反応温度はおよそ -78°C から溶媒の沸点までであるが、好ましくはおよそ -78°C から 20°C までである。

(工程 3)

工程 2 で得られたビニルケトン体 (3) とアルデヒド (4) を用いて、Org. Synth. 65, 26 記載の Stetter 5 の方法により一般式 (5) で示されるジケトン体を得る方法である。

本反応はチアゾリウム塩触媒を用いると好ましい結果を得ることができる。この際、塩基としてトリエチルアミン、酢酸ナトリウムなどを用いることが好ましい。反応溶媒としてはメタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応温度はおよそ 60°C から溶媒の沸点までが好ましい。

(工程 4)

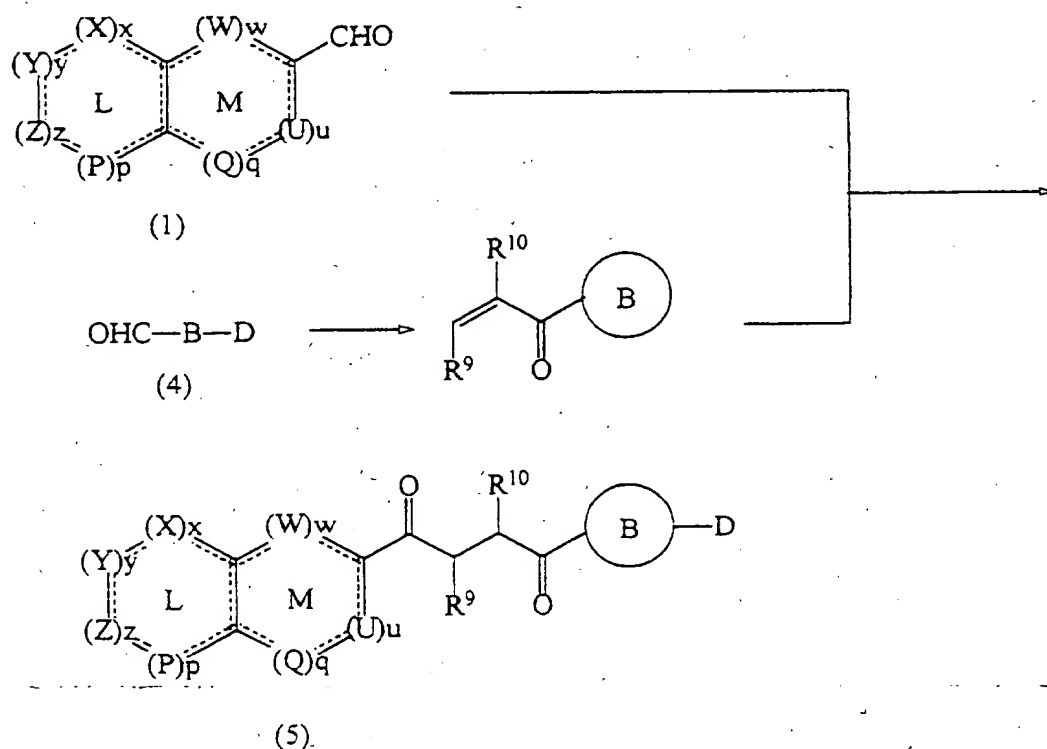
工程 3 で得られたジケトン体 (5) を通常用いられる方法で処理することにより、一般式 (6) で示されるピロール体を得る方法である。

例えば、酢酸アンモニウムなどのアンモニウム塩または 1 級アミンと反応させることにより目的化合物 (6) を得ることができる。この場合、反応溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒や酢酸等が用いられる。反応温度はおよそ 70°C から溶媒の沸点までが好ましい。

(工程 5)

工程 4 で得られたピロール体 (6) を通常の方法で加水分解することにより一般式 (7) で示される最終目的化合物を得ることができる。この場合、塩基を用いると好ましい結果を得ることができる。塩基としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水溶液がよい結果を与える。反応溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒またはテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒などが好ましい。反応温度はおよそ 20℃ から溶媒の沸点までが好ましい。

次に上記製造方法 1 で用いられるジケトン体 (5) の他の製造方法を示す。

製造方法 1'

製造方法 1 と同様にして得られるビニルケトン体(8)とアルデヒド体(1)をStetterらの方法に従いチアゾリウム塩触媒で処理することによっても得ることができる。この際、塩基としてはトリエチルアミン、酢酸ナトリウムなどがよい結果を与える。反応溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒またはN, N-ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応温度はおよそ60℃から溶媒の沸点までが好ましい。

次に、本発明の効果を示すために薬理実験例を示す。

薬理実験例 1

RAR遺伝子導入細胞の核画分を用いたレセプターバインディングアッセイ

ヒトRAR α 、 β 、 γ 遺伝子をBHK (Baby Hamstar Kidney) 細胞に導入し、恒常的にRAR α 、 β 、 γ 蛋白質を発現する細胞を作成した。これらの細胞の核画分を用いてRARへのオールトランスレチノイン酸特異的な結合を測定する実験系を構築することにより、結合の阻害率を測定し化合物のRARへの結合能を調べた。またレセプター間で結合能を比較することによって、各化合物のRARへの選択性を決定した。

(1) 実験方法

a) 核抽出画分の調製

RAR遺伝子BHK 5×10^8 細胞を15mlの溶液A (5 mMリン酸ナトリウム(pH7.4)、10mMモノチオグリセロール、10% (v/v)グリセロール、1 mMフェニルメチルスルホニルフルオライド(PMSF)、10 μ g/ml アプロチニン、25 μ g/mlロイペプチン)に懸濁し、ホモジナイズした後、遠心分離し上清を除去した。得られた沈殿を15mlの溶液B

(10mMのTris-塩酸(pH8.5)、10mMモノチオグリセロール、10%(v/v)グリセロール、1mMPMSF、10 μ g/mlアプロチニン、25 μ g/mlロイペプチン、0.4M 塩化カリウム)に懸濁し、4℃で1時間放置した後、超遠心を100,000 \times g、4℃、1時間の条件で行なった。

得られた上清を核抽出画分とし、使用時まで-80℃で凍結保存した(METHODS IN ENZYMOLOGY, 189, 248)。

b) レセプターバインディングアッセイ

ポリプロピレン製の96穴プレートに抽出画分180 μ lとオールトランスレチノイン酸または化合物の希釈液10 μ lを加え、さらに10nMの³H-オールトランスレチノイン酸を10 μ l添加し、4℃で16時間放置した。反応液中に3%チャコール-0.3%デキストラン溶液を加え遠心して、遊離の³H-オールトランスレチノイン酸を分離した後、上清中のカウントをシンチレーションカウンターによって求めた。500倍過剰量のオールトランスレチノイン酸を添加した時のカウントを非特異的な結合として得られた値から差し引き、RARへの特異的な結合量とした。以下に示す化合物は³H-オールトランスレチノイン酸の結合を濃度依存的に抑制した。

(2) 実験結果

RARへの特異的な結合から、それぞれのレセプターに対して³H-オールトランスレチノイン酸を50%抑制する濃度(IC50)を算出し、オールトランスレチノイン酸の値を1としたときの比活性を表1に示した。

表1 レセプターバインディングアッセイ実験結果

実施例番号	レセプターバインディングアッセイ Relative IC50			実施例番号	レセプターバインディングアッセイ Relative IC50		
	RAR- α	RAR- β	RAR- γ		RAR- α	RAR- β	RAR- γ
オールトランスレチノイン酸	1	1	1	オールトランスレチノイン酸	1	1	1
1	24	—	—	47	<1.0	49	353
4	119	—	649	50	14.5	—	—
6	15	—	—	53	1.5	—	—
7	N. T.	N. T.	N. T.	55	1.3	740	—
13	1.4	479	—	60	4.4	—	—
14	1.4	980	—	75	3.2	960	—
15	3.3	—	—	77	7.3	—	—
16	<1.0	408	467	90	6.7	—	—
17	<0.76	485	931	110	2.1	960	—
20	0.8	697	—	113	N. T.	N. T.	N. T.
23	1.5	980	943	127	9.7	—	—
25	0.8	490	943	129	69	—	—
27	2.4	—	—	133	27	—	—
42	5.4	980	—	147	1.7	—	—
46	1.3	246	456				

N. T. ; Not tested — ; >1000

薬理実験例 2

RARを介する転写促進活性の測定

ヒトRARの発現ベクターおよびRARが結合してリガンド依存的に発現が抑制される応答配列を上流に組み込んだ分泌型アルカリホスファターゼ (PLAP) 遺伝子ベクター (PLAPベクター) をCOS-1 (アフリカミドリザル由来腎臓細胞株) に一過性に導入し、リガンド依存的に産生されて、培養液中に分泌されるPLAPを化学発光法を用いて測定することにより、化合物の転写促進活性を調べた。また、レセプター間の転写促進能を比較することによって、各化合物のRARへの選択性を決定した。

(1) 実験方法

COS-1細胞を60mm培養シャーレに 2.5×10^4 個まき、4日後にヒトRAR α 、RAR β またはRAR γ の発現ベクター4 μ gおよびPLAPベクター4 μ gをリポフェクション法により細胞に導入した。一日後に細胞を回収して、96穴培養プレートに1穴あたり 2×10^4 個まいた。4時間後にチャコール処理した牛胎児血清を含有する培地に交換し、オールトランスレチノイン酸または化合物の希釈溶液を添加して、36時間後に細胞培養上清を回収した。回収サンプルは非特異的活性を除去するために10分間65℃で処理した。サンプル15 μ lを28mM炭酸ナトリウム緩衝液(pH10) 60 μ lと混合し、化学発光基質スマイライト(商標;住友金属社製) 75 μ lを加えて37℃で30分間反応させて、発光量を測定した。以下に示す化合物はRARの転写活性を濃度依存的に誘導した。

(2) 実験結果

オールトランスレチノイン酸1 μ Mで誘導される転写活性を100%とし、その30%の活性を示す濃度(ED30)を化合物ごとに算出した。各レセプターにおいてオールトランスレチノイン酸のED30値を1としたときの比活性を表2に示した。

表2 転写促進活性

実施例番号	転写促進活性 Relative ED30			実施例番号	転写促進活性 Relative ED30		
	RAR- α	RAR- β	RAR- γ		RAR- α	RAR- β	RAR- γ
オールトランスレチノイン酸	1	1	1	オールトランスレチノイン酸	1	1	1
1	1.6	150	1704	47	0.80	2.4	41
4	49	—	—	50	0.38	280	710
6	0.9	110	240	53	0.17	26	430
7	0.9	36	190	55	0.20	31	120
13	0.4	13	48	60	0.72	110	750
14	1.0	160	1400	75	0.80	150	2000
15	3.1	940	2100	77	0.35	65	130
16	1.0	74	410	90	3.1	450	1400
17	0.26	24	120	110	0.47	210	790
20	0.66	59	300	113	0.80	24	150
23	0.40	67	330	127	1.8	240	3600
25	0.65	62	63	129	4.4	1050	2400
27	0.63	170	1000	133	3.2	250	780
42	0.33	91	790	147	N.T.	N.T.	N.T.
46	0.63	14	240				

N.T.; Not tested —; >4000

上記の薬理実験例より、一般式(A)で示される縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩は、レチノイン酸レセプターアゴニスト作用を有することが明らかとなった。したがって、本発明化合物群はレチノイン酸レセプターアゴニスト作用が有効な疾患の予防・治療剤として有用である。即ち、色素性乾皮症、乾癬、乾癬性関節炎、座瘡、白板症およびその他の各種角質化異常

症並びに皮膚異常；円形脱毛症、脂漏性脱毛症、悪液性脱毛症等の各種脱毛症；閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症、ステロイド性骨粗鬆症、特発性骨粗鬆症、糖尿病性骨減少症、慢性関節リウマチ性骨減少症、腎性骨軟化症等の各種骨粗鬆症や骨減少症；異所性過骨形成、変形性関節炎、肩関節周囲炎等の骨・関節疾患；慢性関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ベーチェット病、菌状息肉腫、全身性強皮症、特発性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、皮膚筋炎、結節性動脈硬化症等の自己免疫疾患；急性前骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、慢性白血病等の各種白血病、臓器移植時の移植片拒絶反応の抑制、骨髄移植、幹細胞移植時等の移植片対宿主病（GVHD）；ネフローゼ症候群等の腎症、糸球体腎炎；菌状息肉腫等の悪性リンパ腫；頭頸部扁平上皮癌などの扁平上皮癌；膀胱癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、大腸癌、前立腺癌、膵臓癌などの固形癌；アトピー性皮膚炎、喘息等の炎症およびアレルギー性疾患；免疫不全症における免疫機能賦活、免疫機能低下時や胎児のサイトメガロウィルス感染症、日和見感染症等の免疫不全や難治性感染症；甲状腺機能亢進症；高カルシウム血症；肺線維症、肝線維症、肝硬変等の各種線維症；アテローム性動脈硬化症および血行再建術後の再狭窄；他の非悪性過剰増殖性疾患（たとえば子宮内膜過形成、良性前立腺肥大、増殖性硝子体網膜症および形成異常）；高脂血症などの脂質代謝および脂質輸送に関する疾患；糖尿病；創傷治癒の促進；ドライアイ症候群；日光による皮膚損傷などの予防・治療剤およびアポトーシスの誘導促進剤として用いることができる。

また、本発明化合物群は毒性が低く、安全性が高いという点からも有用であるといえる。

本発明にかかる化合物を上記疾患に用いる場合、投与経路は適宜選択される。錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などとして経口的に投与してもよいし、坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤などとして非経口的に投与してもよい。

投与量は疾患の種類、症状の程度、発症してから初めて投与するまでの期間、患者の年齢、性差、感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03~1000mg、好ましくは0.1~500mg、さらに好ましくは0.1~100mgを1日1~数回に分けて投与する。

注射剤として投与する場合は通常約1~3000 μ g/kgであり、好ましくは約3~1000 μ g/kgである。

本発明の化合物を製剤化するには通常の製剤用担体を用い、常法により行うことができる。

すなわち、経口用固形製剤を調整する場合は主薬の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、抗酸化剤などを加えた後、常法により、錠剤、被服錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

上記賦形剤としては例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが用いられる。

また、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、セラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどが用いられ滑沢剤としては例えば、ステア

リン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油などが用いられる。

また、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであればよく、矯味矯臭剤としてはココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。抗酸化剤としてはアスコルビン酸、 α -トコフェロール等医薬品に添加することが許可されているものであればよい。また、錠剤および顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要に応じ適宜コーティングすることはもちろん差し支えない。

一方、注射剤を製造する場合は主薬に、必要に応じてpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、抗酸化剤、保存剤などを添加し常法により製造することができる。この際、必要に応じ、凍結乾燥物とすることも可能である。該注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。

上記懸濁化剤としての例を挙げれば、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルコースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

また、溶解補助剤としてはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

安定化剤としては例えば、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテルなどが用いられ、保存剤としては例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

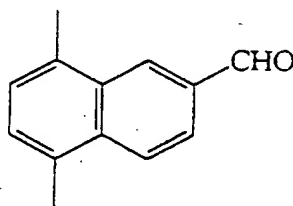
実施例

次に本発明の理解を容易にするために実施例を掲げるが、本発明がこれに限定されないことは言うまでもない。核磁気共鳴スペクトルデータはVarian UNITY 400 (400MHz) スペクトロメーターで測定した。

なお本発明化合物の実施例に先立って、原料化合物の製造を製造例として掲げた。また便宜上、本発明化合物に包含されながら、製造例として掲げられている化合物も存在するが、本発明を何等限定するものではないことは言うまでもない。

製造例 1

5, 8-ジメチル-2-ナフタルデヒド



窒素雰囲気下、5, 8-ジメチルテトラロン25gをメタノール200 mlに溶解し、これに水素化ホウ素ナトリウム3.0 gを0℃で加えた。0℃で30分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液、続いて水を加え、生じる沈殿を濾過、水洗した後乾燥し、23.7gのアルコール体を得た。

窒素雰囲気下、アルコール体23.7gをN, N-ジメチルホルムアミド60mlに溶解し、0℃でオキシ塩化リン25mlを滴下した。滴下終了後、反応混合物を100℃で2時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、氷水、酢酸ナトリウム 9 gを加えヘキサン (200ml×4.) で抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

乾燥後濾過し、濾液を濃縮し21.3gのアルデヒド体を粗生成物として得た。

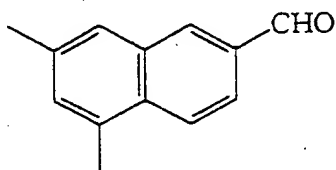
窒素雰囲気下、アルデヒド体20.9gをジオキサン300mlに溶解し、ジクロロジシアノベンゾキノン50.9gを加え、この混合物を1.5時間加熱還流した。室温まで放冷後トルエン500mlを加え、析出物を濾過し、更にトルエンで数回洗浄した。濾液を濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、10.3gの表題化合物を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.69 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 7.31 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$),
7.37 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.99 (dd, 1H, $J=1.6, 8.8\text{Hz}$),
8.11 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.51 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 10.2 (s, 1H)

製造例 2

5, 7-ジメチル-2-ナフタルデヒド



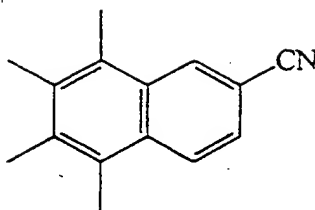
製造例1と同様の方法で5, 7-ジメチル-1-テトラコンを用いて、表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.50 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.62 (s, 1H),
7.91 (dd, 1H, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J=8.4$),
8.23 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 10.14 (s, 1H)

製造例 3

2-シアノ-5, 6, 7, 8-テトラメチルナフタレン



窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン4.6mlをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、 -20°C でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6M)を滴下し、LDAを調製した。これに、 β -シアノプロピオンアルデヒドジメチルアセタール3.7gのテトラヒドロフラン溶液(10ml)を -7°C で滴下し、更に1時間この温度で攪拌した。2, 3, 4, 5-テトラメチルベンズアルデヒド4.7gのテトラヒドロフラン溶液(10ml)を -78°C で滴下し、そのままゆっくりと -20°C まで昇温し飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。酢酸エチルで抽出し(50ml \times 3)、有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濾液を濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、8.8gのベンジルアルコール体を油状物質として得た。

ベンジルアルコール体1.0gをメタノール10mlに溶解し、これを20%硫酸水溶液50mlに還流下10分間にわたって滴下した。更に1時間加熱還流した後反応を停止した。室温まで放冷後酢酸エチルで抽出し(50ml \times 2)、有機層をあわせて水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濾液を濃縮して0.65gの表題化合物を粗結晶として得た。

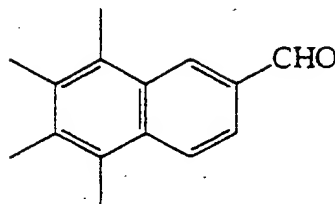
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$:

2.45(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.62(s, 3H), 2.63(s, 3H),
7.56(dd, 1H, $J=1.6, 8.8\text{Hz}$), 8.09(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$),

8.42 (d, 1H, J=1.6H)

製造例 4

5, 6, 7, 8-テトラメチル-2-ナフタルデヒド



窒素雰囲気下、2-シアノ-5, 6, 7, 8-テトラメチルナフタレン0.8gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、これに水素化ジイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.0M) 5.7mlを0℃で加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌した後メタノール、続いて飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した (50ml × 2)。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0.68gの表題化合物を油状物質として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ;

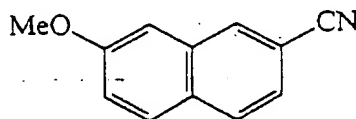
2.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.72 (s, 3H),

7.90 (dd, 1H, J=1.6, 8.8Hz), 8.14 (d, 1H, J=8.8Hz),

8.55 (d, 1H, J=1.6Hz), 10.16 (s, 1H)

製造例 5

2-シアノ-7-メトキシナフタレン



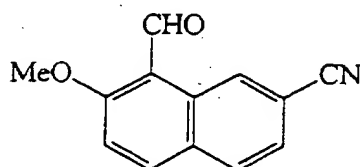
m-アニスアルデヒドより製造例3と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

3.94 (s, 3H), 7.15 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$), 7.28 (dd, 1H, $J=2.4, 9.2\text{Hz}$),
7.47 (dd, 1H, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$), 7.78 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$),
7.83 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.11 (s, 1H)

製造例6

7-シアノー-2-メトキシ-1-ナフタルデヒド



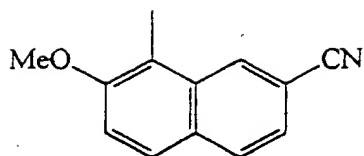
窒素雰囲気下、2-シアノー-7-メトキシナフタレン3.7gをジクロロメタン40mlに溶解しこれに四塩化チタン6.6ml、続いてジクロロメチルメチルエーテル4.6mlを0℃で滴下した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、再び0℃に冷却し水を加え反応を停止した。ジクロロメタンで抽出し(100ml×2)、有機層をあわせて水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗結晶をエーテルで洗浄し、乾燥して表題化合物3.3gを無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

4.10 (s, 3H), 7.48 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57 (dd, 1H, $J=1.2, 8.4\text{Hz}$),
7.86 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.11 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 9.74 (s, 1H),
10.87 (s, 1H)

製造例7

2-シアノー-7-メトキシ-8-メチルナフタレン



窒素雰囲気下、7-シアノ-2-メトキシ-1-ナフタルデヒド 1.5 g をエタノール 100 ml に懸濁し、これに水素化ホウ素ナトリウム 0.14 g を 0 °C で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した後再び 0 °C に冷却し、水、希塩酸を加え反応を停止した。酢酸エチルで抽出し (100 ml × 2)、有機層をあわせて水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して 1.5 g のアルコール体を得た。

窒素雰囲気下、アルコール体 1.5 g をピリジン 7.5 ml、無水酢酸 7.5 ml と室温で 12 時間反応した。水を加え酢酸エチルで抽出し (100 ml × 2)、有機層をあわせて、2 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し 1.9 g のアセトキシ体を無色固体として得た。

アセトキシ体 1.9 g、10% パラジウム-炭素 (50% 含水) 0.4 g をエタノール 200 ml に懸濁し、常温常圧で 2 時間接触水素化反応を行った。セライト濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1.1 g の表題化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ;

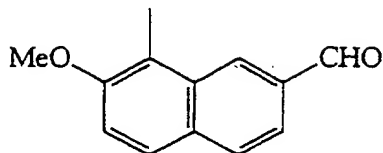
2.55 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.40 (d, 1H, J=8.8 Hz),

7.45 (dd, 1H, J=1.6, 8.4 Hz), 7.76 (d, 1H, J=8.8 Hz),

7.84(d, 1H, J=8.4Hz), 8.34(m, 1H)

製造例 8

7-メトキシ-8-メチル-2-ナフタルデヒド



製造例 4 と同様にして、2-シアノー-7-メトキシ-8-メチルナフタレンより表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

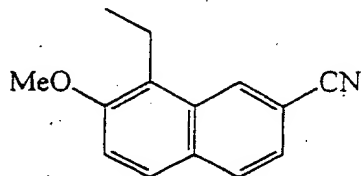
2.64(s, 3H), 3.98(s, 3H), 7.41(d, 1H, J=8.8Hz),

7.78(d, 1H, J=9.2Hz), 7.81(dd, 1H, J=1.2, 8.4Hz),

7.87(d, 1H, J=8.4Hz), 8.46(s, 1H), 10.17(s, 1H)

製造例 9

2-シアノー-7-メトキシ-8-エチルナフタレン



窒素雰囲気下、7-シアノー-2-メトキシ-1-ナフタルデヒド 2.0gをテトラヒドロフラン60mlに懸濁し、これにメチルマグネシウムブロミドのエーテル溶液 (3.0M) 4.7mlを -78°C で滴下した。反応混合物を -78°C で2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止した。水を加え酢酸エチルで抽出し (100ml \times 2)、有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥した。濾過後、濾液を濃縮し2.2gのアルコール体を得た。

窒素雰囲気下、アルコール体2.2gをピリジン10ml、無水酢酸10mlと室温で12時間反応した。水を加え酢酸エチルで抽出し(100ml×2)、有機層をあわせて2規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し2.2gのアセトキシ体を無色固体として得た。

アセトキシ体2.2g、10%パラジウム-炭素(50%含水)0.4gをエタノール200mlに懸濁し、常温常圧で6.5時間接触水素化反応を行った。セライト濾過後、濾液を濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0.86gの表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

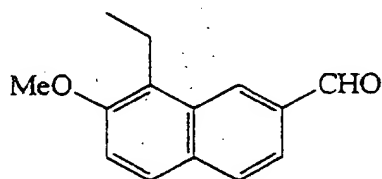
1.23(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.08(q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.98(s, 3H),

7.41(d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.44(dd, 1H, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$),

7.76(d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.84(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.35(s, 1H)

製造例 10

7-メトキシ-8-エチル-2-ナフタルデヒド



製造例4と同様にして2-シアノ-7-メトキシ-8-エチルナフタレンより表題化合物を無色固体として得た。

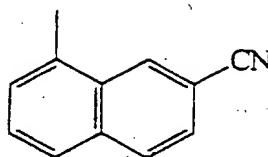
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.27(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.18(q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.98(s, 3H),

7.41 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.78 (d, 1H, J=9.2Hz),
7.80 (dd, 1H, J=1.2, 8.4Hz), 7.88 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.47 (s, 1H),
10.18 (s, 1H)

製造例 11

2-シアノー-8-メチルナフタレン



窒素雰囲気下、2-シアノー-7-メトキシ-8-メチルナフタレン 0.60g をジクロロメタン 10ml に溶解し、これに三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0M) 6ml を 0℃ で加え、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。再び 0℃ に冷却し、水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した (50ml × 2)。有機層をあわせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0.95g のトリプレート体を無色固体として得た。

窒素雰囲気下、トリプレート体 0.85g、トリフェニルホスフィン 35mg、酢酸パラジウム 12mg を無水 N, N-ジメチルホルムアミド 20ml に溶解し、これにトリエチルアミン 1.1ml、続いて蟻酸 0.21ml を滴下し、反応混合物を 70℃ で 6 時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、水を加え、酢酸エチルで抽出した (50ml × 2)。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して

得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0.95gのトリフレート体を無色固体として得た。

窒素雰囲気下、トリフレート体0.85g、トリフェニルホスフィン35mg、酢酸パラジウム12mgを無水N，N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、水を加え、酢酸エチルで抽出した(50ml×2)。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0.42gの表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

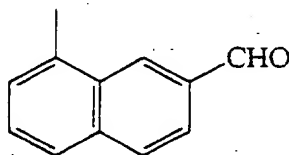
2.72(s, 3H), 7.44(d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.53(dd, 1H, $J=7.2, 8.0\text{Hz}$),

7.62(dd, 1H, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$), 7.74(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),

7.91(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.40(s, 1H)

製造例 12

8-メチル-2-ナフタルデヒド



製造例4と同様にして2-シアノ-8-メチルナフタレンより表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

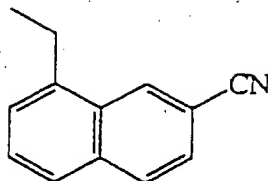
2.79(s, 3H), 7.42(d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.53(dd, 1H, $J=7.2, 8.0\text{Hz}$),

7.76(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.93-7.97(m, 2H), 8.51(s, 1H),

10.19(s, 1H)

製造例 1 3

2-シアノー-8-エチルナフタレン



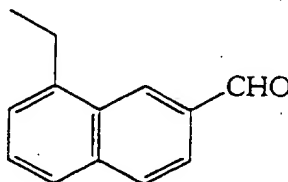
製造例 1 1 と同様に、2-シアノー-7-メトキシ-8-エチルナフタレンより表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.39 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.12 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),
7.46 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.56 (dd, 1H, $J=7.2, 8.0\text{Hz}$),
7.60 (dd, 1H, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$), 7.74 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),
7.92 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.45 (s, 1H)

製造例 1 4

8-エチル-2-ナフタルデヒド



製造例 4 と同様にして 2-シアノー-8-エチルナフタレンより表題化合物を得た。

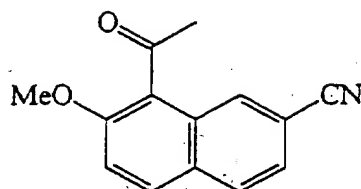
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.36 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.14 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$),
7.38 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.50 (dd, 1H, $J=6.8, 8.4\text{Hz}$),
7.70 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.88 (d, 2H, $J=1.2\text{Hz}$),

8.50 (s, 1H), 10.12 (s, 1H)

製造例 1 5

7'-シアノー-2'-メトキシ-1'-アセトナフトン



窒素雰囲気下、オキサリクロリド1.2mlをジクロロメタン25mlに溶解し、これにジメチルスルホキシド1.4mlのジクロロメタン溶液(5ml)を-78℃で滴下した。続いて製造例7で得られたアルコール体1.99gのジクロロメタン溶液(10ml)を-78℃で滴下し、5分間攪拌したあとトリエチルアミン6.1mlを加えた。反応混合物を0℃まで昇温し水を加え反応を停止した。酢酸エチルで抽出し(150ml×2)、有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗結晶をヘキサンで洗浄し、乾燥後1.88gの表題化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ;

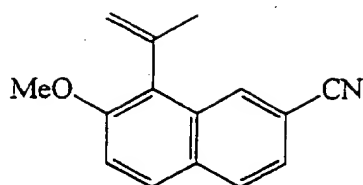
2.67 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.44 (d, 1H, J=9.2Hz),

7.49 (dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 7.87 (d, 1H, J=8.4Hz),

7.95 (d, 1H, J=9.2Hz), 8.22 (m, 1H)

製造例 1 6

2'-シアノー-8'-イソプロペニル-7'-メトキシナフタレン



窒素雰囲気下、カリウムターボトキシド0.62gをトルエン10mlに懸濁し、これにヨウ化トリメチルホスホニウム2.26gを室温に加え、100℃で1時間加熱攪拌した。生じる黄色の懸濁液に7'-シアノー2'-メトキシ-1'-アセトナフトン0.84gを加え、更に10℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、酢酸チルで希釈しセライト濾過した。濾液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0.78gの表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

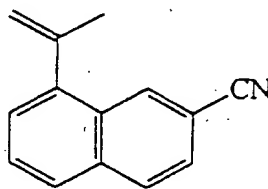
2.11 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.96 (m, 1H), 5.58 (m, 1H),

7.44 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45 (dd, 1H, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$),

7.83 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.84 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.37 (m, 1H)

製造例 17

2-シアノー-8-イソプロペニルナフタレン



製造例 1.1 と同様にして 2-シアノー-8-イソプロペニル-7-メトキシナフタレンより表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

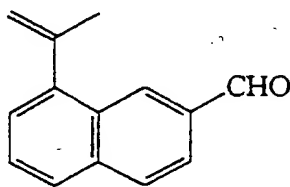
2.21 (s, 3H), 5.06 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$),

7.59 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.59 (dd, 1H, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$),

7.79 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.48 (m, 1H)

製造例 18

8-イソプロペニル-2-ナフタルデヒド



製造例 4 と同様にして 2-シアノー-8-イソプロペニルナフタレンより表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

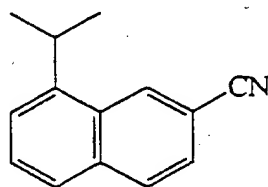
2.25 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 5.51 (m, 1H),

7.43 (dd, 1H, $J=1.2, 7.2\text{Hz}$), 7.60 (dd, 1H, $J=7.2, 8.0\text{Hz}$),

7.81 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.94 (m, 2H), 8.58 (m, 1H), 10.15 (m, 1H)

製造例 19

2-シアノー-8-イソプロピルナフタレン



2-シアノー-8-イソプロペニルナフタレン 0.23g、10% パラジウム-炭素 (50% 含水) 50mg をエタノール 20ml に懸濁し、常温常圧で 1 時間接触水素化反応を行った。セライト濾過後、濾液を濃縮して

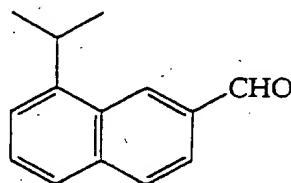
得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、
0.20 g の表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.41 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.71 (quint., 1H, $J=6.8\text{Hz}$),
7.53 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.60 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.61 (dd, 1H, $J=7.2, 8.4\text{Hz}$), 7.74 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.92 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.53 (s, 1H)

製造例 20

8-イソプロピル-2-ナフタルデヒド



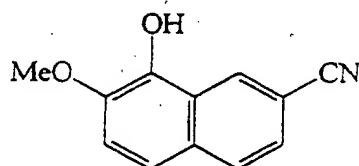
製造例 4 と同様にして 2-シアノ-8-イソプロピナフタレンより表題化合物を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.44 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.86 (quint., 1H, $J=6.8\text{Hz}$),
7.53 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.61 (dd, 1H, $J=7.2, 8.0\text{Hz}$),
7.76 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 10.19 (s, 1H)

製造例 21

7-シアノ-2-メトキシ-1-ナフトール



製造例 3 と同様に、3-メトキシ-2-メトキシメトキシベンズアルデヒドより表題化合物を無色固体として得た。

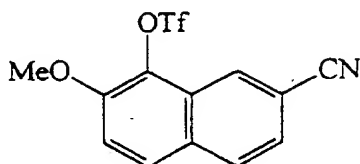
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

4.03 (s, 3H), 7.39 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.44 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$),

7.80 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.55 (m, 1H)

製造例 2 2

2-シアノー-7-メトキシ-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシナフタレン



窒素雰囲気下、ナフトール体 2.9g をジクロロメタン 150ml に溶解し、これに、N, N-ジメチルアミノピリジン 10.7g、続いて無水トリフルオロメタンスルホン酸 4.8ml を 0℃ で加え、反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、6 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した (500ml \times 2)。有機層をあわせて水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4.3g の表題化合物を無色固体として得た。

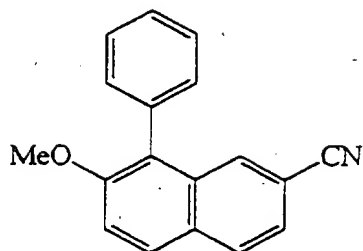
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

4.08 (s, 3H), 7.54 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.58 (dd, 1H, $J=1.6, 8.8\text{Hz}$),

7.93 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.94 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.30 (s, 1H)

製造例 2 3

2-シアノー-7-メトキシ-8-フェニルナフタレン



窒素雰囲気下、2-シアノー-7-メトキシ-8-トリフルオロメタンズルホニルオキシナフタレン1.2g、フェニルボロン酸0.66g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム0.12g、トリエチルアミン1.5mlを無水N,N-ジメチルホルムアミド20mlに懸濁し、100℃で1.5時間加熱撹拌した。室温まで放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した(50ml×2)。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0.95gの表題化合物を得た。

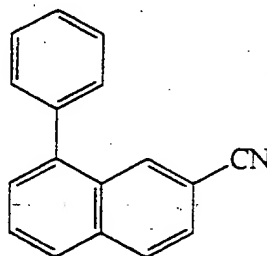
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

3.87(s, 3H), 7.30-7.33(m, 2H), 7.43-7.55(m, 5H), 7.88(m, 1H),

7.89(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.93(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$)

製造例 2 4

2-シアノー-8-フェニルナフタレン



製造例 1 1 と同様にして、2-シアノー-7-メトキシ-8-フェニルナフタレンより表題化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

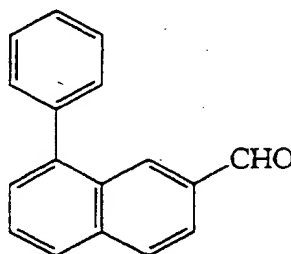
7.43-7.56 (m, 6H), 7.62 (dd, 1H, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$),

7.69 (dd, 1H, $J=7.2, 8.0\text{Hz}$), 7.90 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.98 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.29 (m, 1H)

製造例 2 5

8-フェニル-2-ナフタルデヒド



製造例 4 同様にして、2-シアノー-8-フェニルナフタレンより表題化合物を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

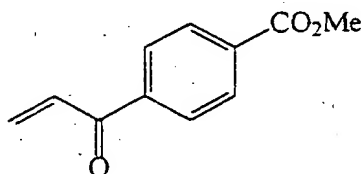
7.48-7.57 (m, 6H), 7.69 (dd, 1H, $J=7.2, 8.0\text{Hz}$),

7.92 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.98 (dd, 1H, $J=1.2, 8.4\text{Hz}$),

8.00 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.39 (m, 1H), 10.02 (s, 1H)

製造例 2 6

4-アクリロイル安息香酸メチル



テレフタルアルデヒド酸メチル13.6gをテトラヒドロフラン150mlに溶解し、これにビニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(1.0M) 100mlを -78°C で滴下し、更にこの温度で30分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した(200ml \times 2)。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、11.6gのアリルアルコール体を得た。

アリルアルコール体11.6gをジクロロメタン600mlに溶解しモレキユラシーブ(3A) 3g、重クロム酸ピリジニウム27gを加え、室温で4時間撹拌した。セライト濾過し、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5.5gの表題化合物を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$;

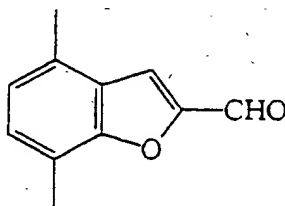
3.96(s, 3H), 6.00(d, 1H, $J=10.4\text{Hz}$), 6.46(d, 1H, $J=17.2\text{Hz}$),

7.14(dd, 1H, $J=10.4, 17.2\text{Hz}$), 7.98(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

8.14(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$).

製造例 27

4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-カルバルデヒド



2, 5-ジメチルフェノール10gのN, N-ジメチルホルムアミド溶液100mlに、無水炭酸カリウム22.6g、プロモアセトアルデヒドジ

エチルアセタール14.8mlを加え、150℃で2.5時間加熱撹拌した。室温まで放冷後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテル体18gを無色油状物として得た。

これをトルエン100mlに溶解し、ポリリン酸50gを加え、窒素雰囲気下90℃で1時間加熱撹拌した。室温まで放冷後、反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4, 7-ジメチルベンゾフラン3.5gを黄色油状物として得た。

4, 7-ジメチルベンゾフラン3.5gの無水テトラヒドロフラン溶液50mlに窒素雰囲気下、-35℃でn-ブチルリチウム(1.56M-ヘキサン溶液)18.4mlを加え、15分間撹拌した後、N, N-ジメチルホルムアミド5.6mlを滴下し、室温まで昇温した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗結晶をn-ヘキサンで洗浄し、表題化合物2.3gを淡黄色固体として得た。

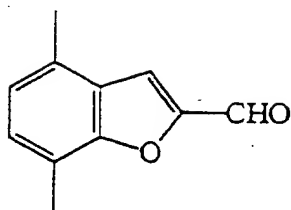
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$;

2.53(s, 6H), 7.02(d, 1H, J=6.8Hz), 7.20(d, 1H, J=6.8Hz),

7.59(s, 1H), 9.85(s, 1H)

製造例 28

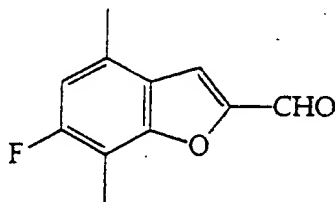
4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-カルバアルデヒド



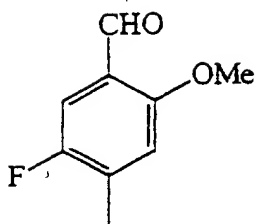
3, 6-ジメチルサリチルアルデヒド17.4gのN, N-ジメチルホルムアミド溶液(200ml)に、無水炭酸カリウム32gおよびブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール17.8mlを加え、150℃で2.5時間攪拌した。室温まで放冷後酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテル体23.4gを得た。これを酢酸120mlに溶解し、窒素気流下8時間還流した。室温まで放冷後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた粗生成物をヘキサンで洗浄し、標題化合物7.8gを淡黄色固体として得た。

製造例 29

5-フルオロ-4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-カルバアルデヒド



(A) 5-フルオロ-2-メトキシ-4-メチルベンズアルデヒド



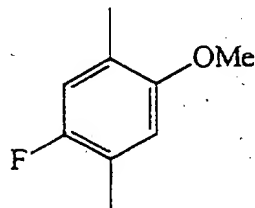
4-フルオロ-3-メチルアニソール10gをジクロロメタン80mlに溶解し、0℃で四塩化チタン10ml、ジクロロメチルメチルエーテル7.5mlを順次加えた後、同温で30分間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチル300mlを加え有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた固体にn-ヘキサンを加えて濾取し、n-ヘキサンで洗浄して5.8gの標記化合物を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$;

2.33(s, 3H), 3.88(s, 3H), 6.79(d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$),

7.44(d, 1H, $J=9.6\text{Hz}$), 10.36(s, 1H)

(B) 4-フルオロ-2, 5-ジメチルアニソール



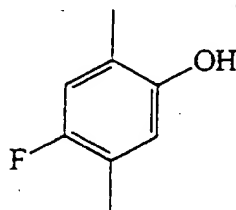
5-フルオロ-2-メトキシ-4-メチルベンズアルデヒド17.5gをメタノール100mlに懸濁し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム4.7gを加え30分間攪拌した。反応溶液にアセトンを加え過剰の試薬を分解した後、減圧濃縮し、酢酸エチル150mlで抽出し有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去

後、減圧濃縮して得られた白色結晶をピリジン50mlに溶解し、無水酢酸19.6mlを加え室温で4時間攪拌した。反応溶液を冷希塩酸に注ぎ30分間攪拌した後、酢酸エチルを加え有機層を分離し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮して得られた固体を酢酸エチル100mlに溶解し、10%パラジウム-炭素(50%含水)3gを加え、常温常圧で3時間接触水素化反応を行った。セライトを通して濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、9.7gの標記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$;

2.16(s, 3H), 2.22(s, 3H), 3.77(s, 3H), 6.59(d, 1H, $J=6.4\text{Hz}$),
6.78(d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$)

(C) 4-フルオロ-2, 5-ジメチルフェノール



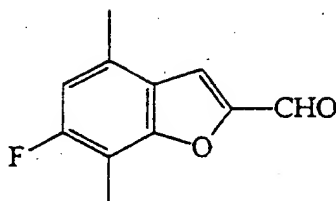
4-フルオロ-2, 5-ジメチルアニソール9.7gをジクロロメタン100mlに溶解し、0℃で三臭化ホウ素(1.0M ジクロロメタン溶液)76mlを加え、室温に戻して1時間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ、酢酸エチル300mlを加え有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、8.5gの標記化合物を淡褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$;

2.18 (s, 6H), 4.41 (s, 1H), 6.56 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$),

6.76 (d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$)

(D) 5-フルオロ-4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-カルバアルデヒド



4-フルオロ-2, 5-ジメチルフェノールを出発原料とし、製造例 27 で示したのと同様の手法で標記化合物を製造した。

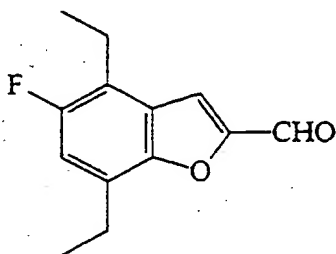
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$;

2.42 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 7.04 (d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$), 7.58 (s, 1H),

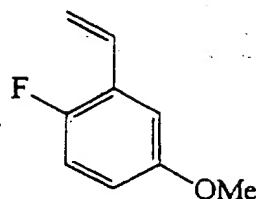
9.86 (s, 1H)

製造例 30

4, 7-ジエチル-5-フルオロベンゾフラン-2-カルバアルデヒド



(A) 3-エテニル-4-フルオロアニソール



メチルトリフェニルホスフォニウムアイオダイド39.4gとカリウム-tert-ブトキサイド10.9gをテトラヒドロフラン150mlに懸濁し、窒素気流下、0℃で30分間攪拌した後、2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド10gのテトラヒドロフラン20ml溶液を滴下した。さらに一時間攪拌後、水を加えてクエンチし酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル／n-ヘキサン）に付し、標記化合物9.1gを無色油状物質として得た。

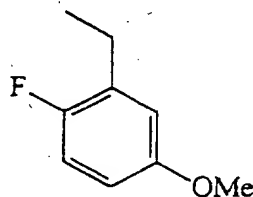
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

3.80(s, 3H), 5.37(dd, 1H, $J=1.2, 11.2\text{Hz}$),

5.81(dd, 1H, $J=1.2, 17.6\text{Hz}$), 6.75(ddd, 1H, $J=3.6, 3.6, 8.8\text{Hz}$),

6.84(dd, 1H, $J=11.2, 17.6\text{Hz}$), 6.93-6.99(m, 2H)

(B) 3-エチル-4-フルオロアニソール



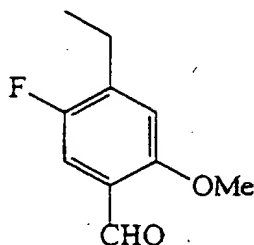
3-エテニル-4-フルオロアニソール9gをエタノール200mlに溶解しパラジウム炭素0.9gを加え水素雰囲気下、一晚攪拌した。反

応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；50%酢酸エチル／*n*-ヘキサン）に付し、標記化合物7.0gを無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$;

- 1.22(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.64(q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.77(s, 3H),
6.65(ddd, 1H, $J=3.2, 3.2, 8.8\text{Hz}$), 6.72(d, 1H, $J=3.6, 6.0\text{Hz}$),
6.92(t, 1H, $J=8.8\text{Hz}$)

(C) 4-エチル-5-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド

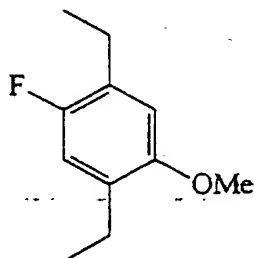


3-エチル-4-フルオロアニソールを用いて製造例29の(A)と同様にして標記化合物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$;

- 1.26(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.70(q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.92(s, 3H),
6.80(d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 7.45(d, 1H, $J=9.3\text{Hz}$),
10.36(d, 1H, $J=3.1\text{Hz}$)

(D) 2,5-ジエチル-4-フルオロアニソール



4-エチル-5-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒドを用い (A)、(B) と同様にして標記化合物を無色油状物質として得た。

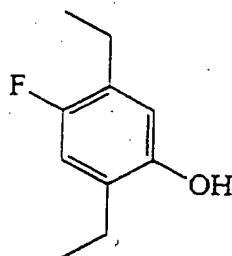
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$;

1.17(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.22(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$),

2.57(q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 2.62(q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 3.80(s, 3H),

6.63(d, 1H, $J=6.4\text{Hz}$), 6.80(d, 1H, $J=10.4\text{Hz}$)

2, 5-ジエチル-4-フルオロフェノール



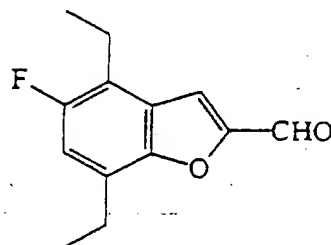
2, 5-ジエチル-4-フルオロアニソールを用い製造例 29 の (C) と同様にして標記化合物を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$;

1.19(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.21(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.54-2.61(m, 4H),

4.48(s, 1H), 6.58(d, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 7.78(d, 1H, $J=10.4\text{Hz}$)

(E) 4, 7-ジエチル-5-フルオロベンゾフラン-2-カルバアルデヒド



3-エチル-4-フルオロアニソールを用い製造例27と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

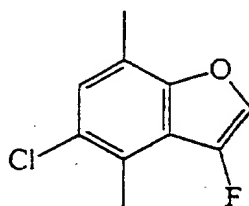
1.28(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.34(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$),

2.87(dq, 2H, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$), 2.94(q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),

7.06(d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$), 7.60(s, 1H), 9.86(s, 1H)

製造例 31

5-クロロ-3-フロロ-4, 7-ジメチルベンゾフラン



5-クロロ-4, 7-ジメチルベンゾフラン 2 g のヘキサン溶液 20ml に、臭素 0.9ml を滴下し、3 時間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濾液を濃縮して 4 g の 2, 4-ジブロモ-5-クロロ-2, 4-ジヒドロ-4, 7-ジメチルベンゾフランを粗生成物として得た。

上記ブロミドを、30ml のベンゼン：アセトニトリル (9 : 1) に溶解し、0℃ でフッ化銀 3 g を加え、窒素雰囲気下 20 時間室温で攪拌した。セライト濾過後、濾液を濃縮し、粗生成物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濾液を濃縮して 2.5 g の 5-クロロ-2,

4-ジフロロ-2, 4-ジヒドロ-4, 7-ジメチルベンゾフランを粗生成物として得た。

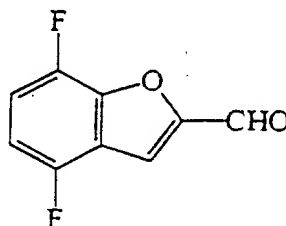
上記ジフロリドを、12mlのカリウム tert-ブトキシド(1Mのtert-ブタノール溶液)に溶解し、18-クラウン-6を4g加え、窒素雰囲気下12時間室温で攪拌した。水を加えクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1.3gの標記化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

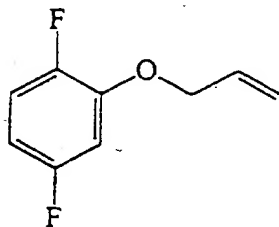
2.41(s, 3H), 2.57(s, 3H), 7.12(s, 1H), 7.58(d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$)

製造例 3 2

4, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルバルデヒド



(A) 2, 5-ジフルオロフェノール アリル エーテル



2, 5-ジフルオロフェノール10gをジメチルホルムアルデヒド

120mlに溶解し、室温で炭酸カリウム21g、臭化アリル8.57mlを順次加えた後、80℃で1時間撹拌した。反応溶液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル／n-ヘキサン）に付し標記化合物13gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

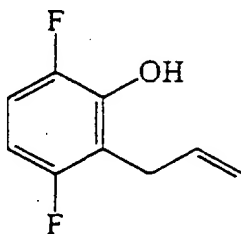
4.58(d, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 5.33(dd, 1H, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$),

5.44(dd, 1H, d, $J=2.4, 17.2\text{Hz}$), 5.98-6.10(m, 1H),

6.55-6.60(m, 1H), 6.70(ddd, 1H, $J=3.2, 6.8, 10.0\text{Hz}$),

7.01(ddd, 1H, $J=5.2, 8.8, 10.0\text{Hz}$)

(B) 2-アリル-3, 6-ジフルオロフェノール

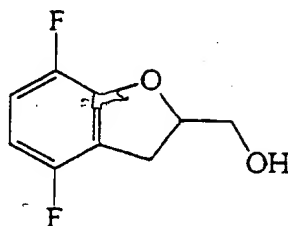


2, 5-ジフルオロフェノール アリル エーテル13gをN, N-ジメチルアニリン90mlに溶解し、窒素気流下170℃で5時間撹拌した。反応溶液を10%塩化水素水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；7%酢酸エチル／n-ヘキサン）に付し標記化合物7.8gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

3.44 (dd, 2H, $J=1.2, 6.0\text{Hz}$), 5.05-5.09 (m, 1H), 5.26-5.28 (m, 1H),
5.90-5.99 (m, 1H), 6.56 (dt, 1H, $J=4.4, 9.2\text{Hz}$),
6.91 (dt, 1H, $J=5.2, 9.2\text{Hz}$)

(C) 4, 7-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメ
チルベンゾフラン



2-アリル-3, 6-ジフルオロフェノール7.0gをジクロロメタン100mlに溶解し窒素気流下0℃で3-クロロ過安息香酸を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えた後ジクロロメタで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮して7.2gのエポキシドを粗生成物として得た。

上記エポキシド7.2gをジメチルスルホキシド30mlおよび水10mlに溶解し室温で水酸化カリウムを加え4時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；20%酢酸エチル／*n*-ヘキサン）に付し標記化合物1.2gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ .;

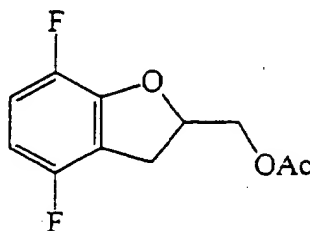
3.25 (dd, 1H, $J=6.7, 16\text{Hz}$), 3.33 (dd, 1H, $J=8.0, 16.0\text{Hz}$),

3.75-3.83 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 5.04-5.13 (m, 1H),

6.49 (ddd, 1H, $J=2.8, 10.0, 11.2$ Hz),

6.87 (dt, 1H, $J=4.4, 10.0$ Hz)

(D) 2-アセトキシメチル-4,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン



4,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチルベンゾフラン1.2gをピリジン6mlに溶解し窒素気流下0℃で無水酢酸0.73mlを加えた後、室温で17時間撹拌した。反応溶液を10%塩化水素水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル/*n*-ヘキサン）に付し標記化合物750mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

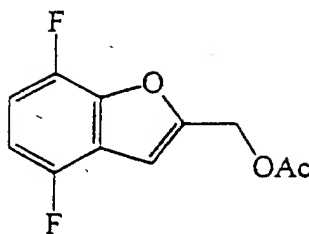
2.17 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H, $J=7.2, 15.6$ Hz),

3.39 (dd, 1H, $J=10.0, 15.6$ Hz), 4.28 (dd, 1H, $J=6.4, 12$ Hz),

4.36 (dd, 1H, $J=3.6, 12$ Hz), 5.13-5.20 (m, 1H),

6.51 (ddd, 1H, $J=2.8, 10.0, 10.8$ Hz), 6.89 (dt, 1H, $J=4.4, 10.0$ Hz)

(E) 2-アセトキシメチル-4,7-ジフルオロベンゾフラン



2-アセトキシメチル-4,7-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン750mgを四塩化炭素15mlに溶解し室温でN-ブロモコハク酸イミド582mg、アゾジイソプロピルニトリル10mgを順次加えた後1時間加熱還流した。反応液をグラスフィルターを通して濾過後、濾液を濃縮して得られる油状物に酢酸エチルを加え有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮して800mgのプロミドを粗生成物として得た。

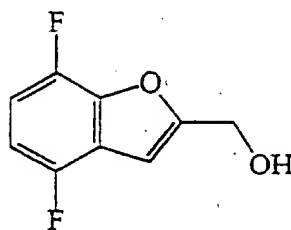
上記プロミドをtert-ブチルアルコール6mlに溶解し、窒素気流下室温でカリウム tert-ブトキシド (1.0Mのtert-ブチルアルコール溶液) 3.3mlを加え室温で2時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒; 10% 酢酸エチル/n-ヘキサン) に付し標記化合物252mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.14 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.84 (dt, 1H, $J=3.2, 8.8\text{Hz}$),

6.89 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.98 (ddd, 1H, $J=4.0, 8.8\text{Hz}$)

(F) 4, 7-ジフルオロ-2-ヒドロキシメチルベンゾフラン



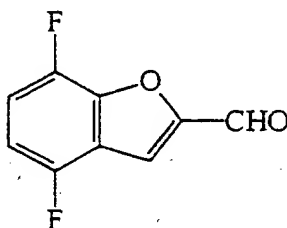
2-アセトキシメチル-4, 7-ジフルオロベンゾフラン252mgをメタノール5 mlに溶解し室温で炭酸カリウム455mgを加え、同温で2時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル／n-ヘキサン）に付し標記化合物161mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

4.80(d, 2H, $J=4.0\text{Hz}$), 6.80(d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$),

6.83(dt, 1H, $J=2.8, 8.4\text{Hz}$), 6.95(ddd, 1H, $J=4.0, 8.4, 10.0\text{Hz}$)

(G) 4, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-カルバアルデヒド



ジメチルスルホキシド0.42ml及びジクロロメタン7 mlに、 -78°C でオキサリルクロリド0.26mlを加え3分間同温で攪拌した。これに4, 7-ジフルオロ-2-ヒドロキシベンゾフラン272mgを同温で加

え40分間攪拌した。反応液にトリエチルアミン1.2mlを加えた後室温まで昇温させ、さらに室温で30分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒；5%酢酸エチル／*n*-ヘキサン）に付し標記化合物169mgを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

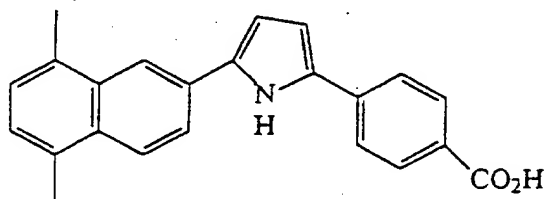
6.96(dt, 1H, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.21(ddd, 1H, $J=4.0, 8.8, 9.6\text{Hz}$),

7.66(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 9.92(s, 1H)

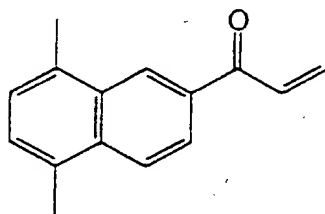
実施例 1

4-〔2-〔5-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)ピロリル〕〕

安息香酸



(A) 2-アクリロイル-5, 8-ジメチルナフタレン



5, 8-ジメチル-2-ナフタルデヒド3.7gをエーテル80mlに溶解し、これにビニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(1.0M) 30mlを -78°C で加え、ゆっくりと -30°C まで昇温した。飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した

(100ml×2)。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮して5.0gのアリルアルコールを粗生成物として得た。

これを30mlのジクロロメタンに溶解し、活性二酸化マンガン30gを加え、室温で40時間攪拌した。セライト濾過後、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1.8gの表題化合物を得、同時に1.2gの出発原料を回収した。

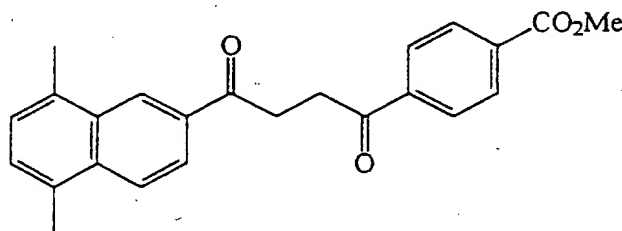
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.68(s, 3H), 2.74(s, 3H), 6.00(dd, 1H, $J=1.6, 10.4\text{Hz}$),

6.50(dd, 1H, $J=1.6, 17.2\text{Hz}$), 7.27-7.39(m, 3H),

8.06-8.10(m, 2H), 8.64(s, 1H)

(B) 4-[4-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)-4-オキソブタノイル]安息香酸メチル



(方法1)

2-アクリロイル-5, 8-ジメチルナフタレン1.8g、テレフタルアルデヒド酸メチル1.4g、酢酸ナトリウム0.23g、3-ベンジルー5-(2-ヒドロキシメチル)-4-メチルテアゾリウムクロリド0.23g、エタノール100mlの混合物を10時間加熱還流した。生じる結晶を濾過し、エタノールで洗浄後乾燥し、1.26gの表題化合物を無色結晶として得た。

(方法 2)

5, 8-ジメチル-2-ナフタルデヒド1.0g、4-アクリロイル-安息香酸メチル1.2g、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシメチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド0.28g、トリエチルアミン0.88ml、N, N-ジメチルホルムアミド20mlの混合物を70℃で3時間加熱撹拌した。室温まで放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した(20ml×3)。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濾液を濃縮して得られた粗結晶をn-ヘキサン-酢酸エチルの混合溶媒で洗浄し、0.82gの表題化合物を無色結晶として得た。

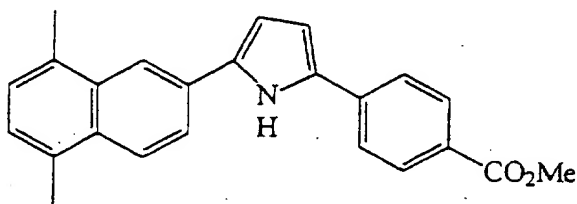
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$;

2.68(s, H), 2.75(s, 3H), 3.54(t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$),

3.66(t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.96(s, 3H), 7.28(d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$),

7.33(d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 8.06-8.18(m, 6H), 8.75(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$)

(C) 4-{2-[5-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]}安息香酸メチル



4-[4-(5, 8-ジメチルナフタレン-2-イル)-4-オキシノブタノイル]安息香酸メチル0.5g、酢酸アンモニウム2.0g、メタノール20mlの混合物を5時間加熱還流した。室温まで放冷後、黄色の結晶を濾過し、メタノールで洗浄後乾燥し、0.47gのメチルエステル体を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

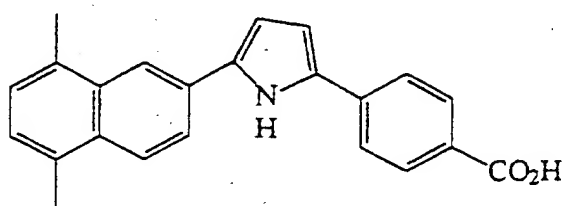
2.67 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.76 (m, 2H),

7.18 (d, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.23 (d, 1H, $J=7.1\text{Hz}$),

7.63 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.74 (dd, 1H, $J=1.6, 9.2\text{Hz}$),

8.03-8.09 (m, 4H), 8.84 (s, 1H)

(D) 4 - { 2 - [5 - (5, 8 - ジメチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



メチルエステル体0.68g、エタノール40ml、5規定水酸化ナトリウム水溶液4mlの混合物を1時間還流した。得られた淡黄色の懸濁液に水を加え溶解し、これに6規定塩酸(約3.5ml)、水40mlを加え析出する結晶を濾過し、水洗後乾燥し、0.52gの表題化合物を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

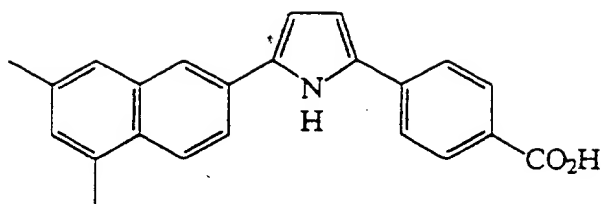
2.59 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 6.81 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, $J=7.1\text{Hz}$),

7.22 (d, 1H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.87-8.00 (m, 6H), 8.36 (s, 1H), 11.6 (s, 1H).

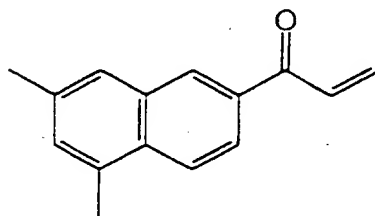
実施例 2

4 - { 2 - [5 - (5, 7 - ジメチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



(A) 2-アクリロイル-5, 7-ジメチルナフタレン



実施例 1 の (A) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

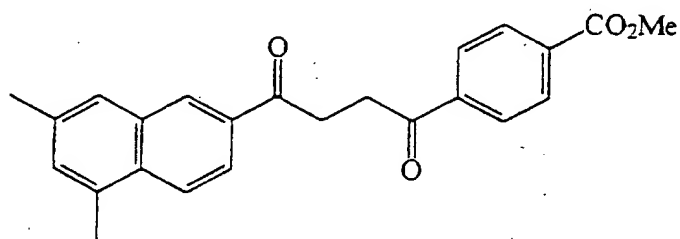
2.50 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 5.97 (dd, 1H, $J=1.6, 10.8\text{Hz}$),

6.49 (dd, 1H, $J=1.6, 17.2\text{Hz}$), 7.29 (s, 1H),

7.32 (dd, 1H, $J=10.8, 17.2\text{Hz}$), 7.59 (s, 1H), 8.00 (m, 2H),

8.37 (s, 1H)

(B) 4-[4-(5, 7-ジメチルナフタレン-2-イル)-4-オキソブタノイル]安息香酸メチル

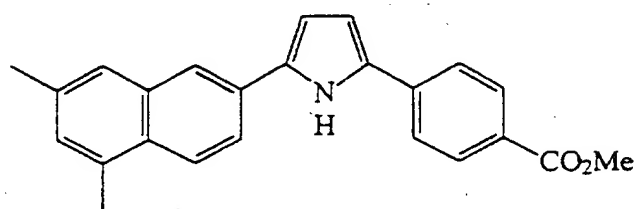


実施例 1 の (B) 方法 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.51 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.53 (t, 2H, $J=6.1\text{Hz}$),
 3.63 (t, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 3.96 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.61 (s, 1H),
 8.01 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.03 (dd, 1H, $J=1.6, 8.8\text{Hz}$),
 8.12 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.15 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.48 (s, 1H)

(C) 4 - { 2 - [5 - (5, 7 - ジメチルナフタレン - 2 - イル) ピ
 ロリル] } 安息香酸メチル

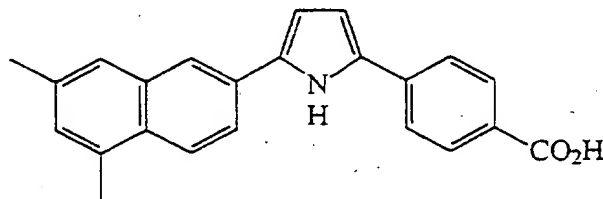


実施例 1 の (C) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.48 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.72-6.78 (m, 2H),
 7.14 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
 7.67 (dd, 1H, $J=1.6, 8.8\text{Hz}$), 7.85 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$),
 7.97 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.07 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.82 (s, 1H)

(D) 4 - { 2 - [5 - (5, 7 - ジメチルナフタレン - 2 - イル) ピ
 ロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

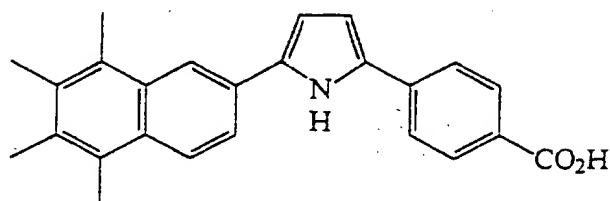
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

2.42 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 6.79 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.48 (s, 1H),

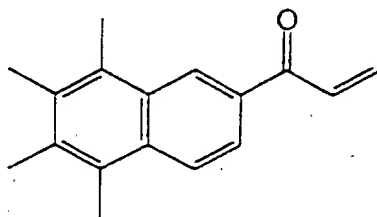
7.84-7.94 (m, 6H), 8.21 (s, 1H), 11.5 (s, 1H)

実施例 3

4 - { 2 - [5 - (5, 6, 7, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 -
イル) ピロリル] } 安息香酸



(A) 2 - アクリロイル - 5, 6, 7, 8 - テトラメチルナフタレン



実施例 1 の (A) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

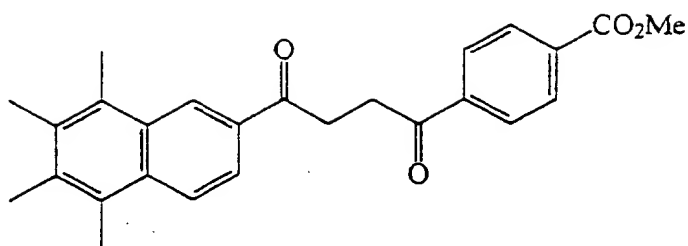
2.45 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.70 (s, 3H),

5.97 (dd, 1H, $J=2.0, 10.8\text{Hz}$), 6.50 (dd, 1H, $J=1.6, 17.2\text{Hz}$),

7.36 (dd, 1H, $J=10.8, 17.2\text{Hz}$), 7.98 (dd, 1H, $J=1.6, 8.8\text{Hz}$),

8.11 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.71 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$)

(B) 4 - [4 - (5, 6, 7, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 -
イル) - 4 - オキソブタノイル] 安息香酸メチル



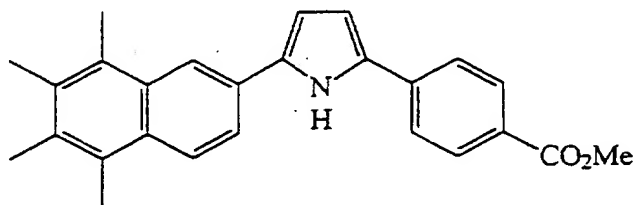
実施例 1 の (B)、方法 1 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.45 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.52 (t, 2H, $J=6.2\text{Hz}$),

3.65 (t, 2H, $J=6.2\text{Hz}$), 3.96 (s, 3H), 7.92-8.20 (m, 6H), 8.80 (s, 1H)

(C) 4 - { 2 - [5 - (5, 6, 7, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸メチル



実施例 1 の (C) と同様にして得た。

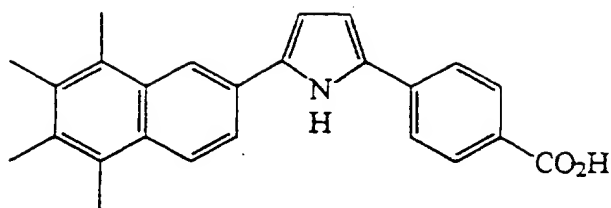
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.44 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.93 (s, 3H),

6.73 (dd, 1H, $J=2.4, 3.2\text{Hz}$), 6.77 (dd, 1H, $J=2.4, 3.2\text{Hz}$),

7.61-7.67 (m, 3H), 8.04-8.14 (m, 4H), 8.82 (brs, 1H)

(D) 4 - { 2 - [5 - (5, 6, 7, 8 - テトラメチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

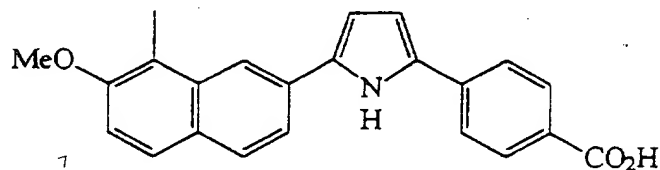
2.37 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.79 (m, 2H),

7.83 (dd, 1H, $J=1.2, 8.8\text{Hz}$), 7.89 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$),

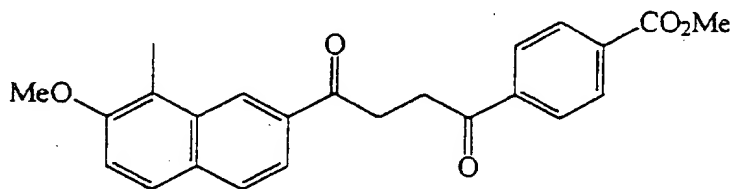
7.93 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.39 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 11.6 (s, 1H)

実施例 4

4 - { 2 - [5 - (7 - メトキシ - 8 - メチルナフタレン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



(A) 4 - [4 - (7 - メトキシ - 8 - メチルナフタレン - 2 - イル)
- 4 - オキソブタノイル] 安息香酸メチル



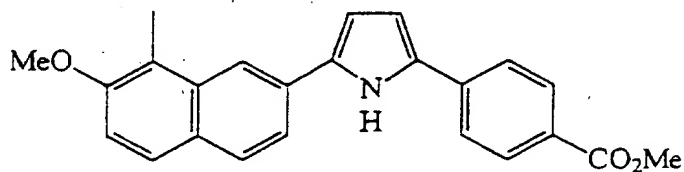
実施例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz) δ ;

2.64 (s, 3H), 3.53 (t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 3.65 (t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$),

3.96 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.38 (d, 1H, J=9.2Hz),
 7.76 (d, 1H, J=9.2Hz), 7.85 (d, 1H, J=8.8Hz),
 7.93 (dd, 1H, J=1.6, 8.8Hz), 8.12 (d, 2H, J=8.8Hz),
 8.15 (d, 2H, J=8.8Hz), 8.71 (m, 1H)

(B) 4 - { 2 - [5 - (7 - メトキシ - 8 - メチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸メチル

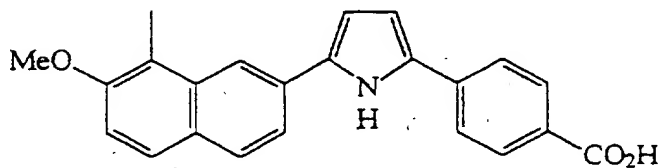


実施例 1 の (C) と同様にして得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ;

2.62 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.73-6.78 (m, 2H),
 7.24 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.56 (dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz),
 7.63 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.70 (d, 1H, J=8.8Hz),
 7.81 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.02 (s, 1H), 8.07 (d, 2H, J=8.4Hz),
 8.83 (brs, 1H)

(C) 4 - { 2 - [5 - (7 - メトキシ - 8 - メチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



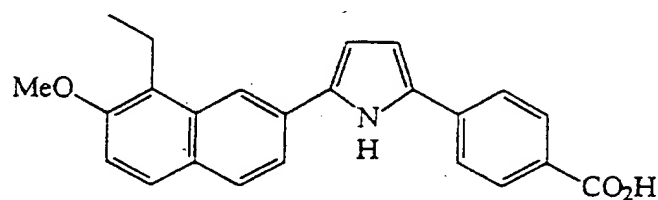
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ ;

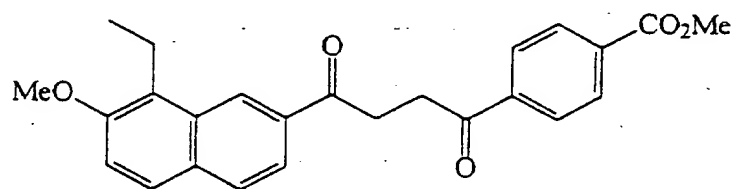
2.56 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.81 (d, 2H, $J=2.2\text{Hz}$),
 7.33 (d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.72-7.77 (m, 2H), 7.82 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),
 7.90 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.30 (s, 1H),
 11.6 (s, 1H)

実施例 5

4 - { 2 - [5 - (7 - メトキシ - 8 - エチルナフタレン - 2 - イル)
 ピロリル] } 安息香酸



(A) 4 - [4 - (7 - メトキシ - 8 - エチルナフタレン - 2 - イル)
 - 4 - オキソブタノイル] 安息香酸メチル

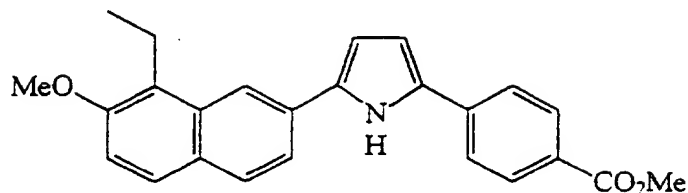


実施例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.27 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 3.18 (q, 2H, $J=7.4\text{Hz}$),
 3.54 (t, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 3.64 (t, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 3.96 (s, 3H),
 3.98 (s, 3H), 7.39 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$),
 7.85 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.92 (dd, 1H, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$),
 8.13 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.16 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.72 (s, 1H)

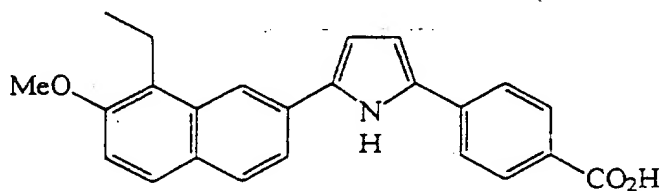
(B) 4 - { 2 - [5 - (7 - メトキシ - 8 - エチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸メチル



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1. 29 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 3. 16 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 3. 94 (s, 3H),
3. 97 (s, 3H), 6. 73-6. 78 (m, 2H), 7. 24 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$),
7. 54 (dd, 1H, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7. 63 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$),
7. 70 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7. 82 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8. 04 (s, 1H),
8. 07 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 8. 82 (brs, 1H)

(C) 4 - { 2 - [5 - (7 - メトキシ - 8 - エチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



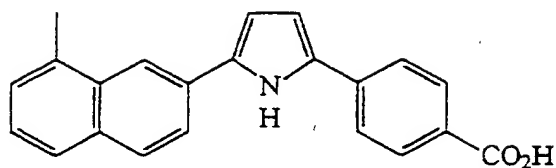
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

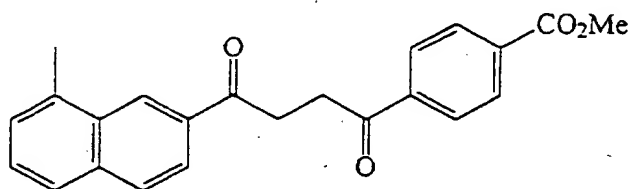
1. 18 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 3. 14 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3. 91 (s, 3H),
6. 81 (m, 2H), 7. 33 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7. 74 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$),
7. 83 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7. 91 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
7. 94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8. 28 (s, 1H), 11. 6 (s, 1H)

実施例 6

4 - { 2 - [5 - (8 - メチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



(A) 4 - [4 - (8 - メチルナフタレン - 2 - イル) - 4 - オキシプロタノイル] 安息香酸メチル

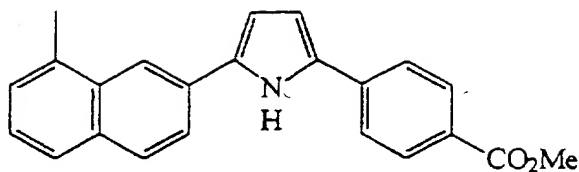


実施例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.79 (s, 3H), 3.54 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.66 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$),
 3.96 (s, 3H), 7.40 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.50 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),
 7.74 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.92 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),
 8.08 (dd, 1H, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 8.12 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$),
 8.16 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.75 (s, 1H)

(B) 4 - { 2 - [5 - (8 - メチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸メチル



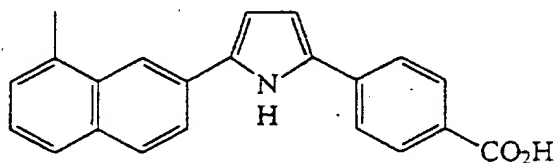
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.76 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.74-6.78 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H),
7.64 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.88 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),
8.06-8.10 (m, 3H), 8.84 (brs, 1H)

(C) 4 - { 2 - [5 - (8 - メチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



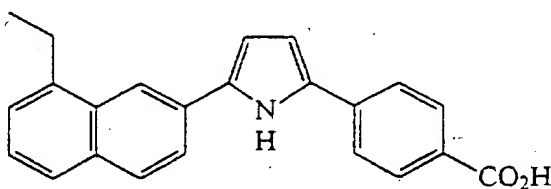
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

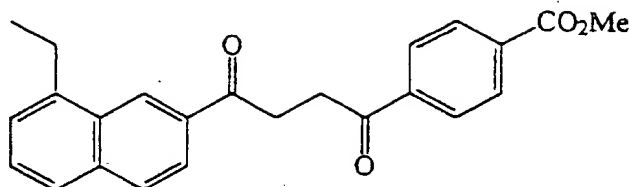
2.73 (s, 3H), 6.83 (d, 2H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.30-7.36 (m, 2H),
7.70 (m, 1H), 7.86-7.96 (m, 6H), 8.37 (s, 1H), 11.6 (s, 1H)

実施例 7

4 - { 2 - [5 - (8 - エチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] } 安
息香酸



(A) 4-[4-(8-エチルナフタレン-2-イル)-4-オキソブ
タノイル]安息香酸メチル

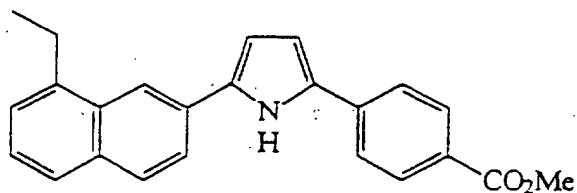


実施例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.42 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 3.20 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$),
3.55 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.65 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.96 (s, 3H),
7.42 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.53 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$),
7.74 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.92 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$),
8.07 (dd, 1H, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 8.13 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
8.16 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.81 (s, 1H)

(B) 4-(2-[5-(8-エチルナフタレン-2-イル)ピロリル])
安息香酸メチル



実施例 1 の (C) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

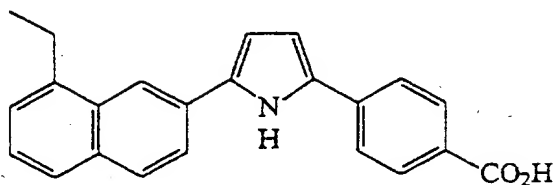
1.44 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 3.18 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 3.94 (s, 3H),
6.74 (dd, 1H, $J=2.8, 3.6\text{Hz}$), 6.78 (dd, 1H, $J=2.8, 3.6\text{Hz}$),
7.36-7.42 (m, 2H), 7.63 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.67-7.70 (m, 2H),

7.89 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.08 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.13 (s, 1H),

8.82 (brs, 1H)

(C) 4 - { 2 - [5 - (8 - エチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.35 (t, 3H, J=7.5Hz), 3.18 (q, 2H, J=7.5Hz), 6.82 (s, 2H),

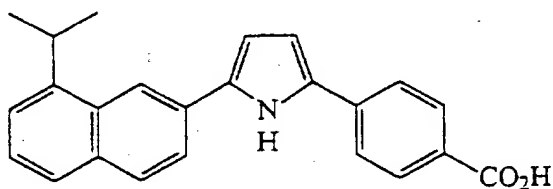
7.34-7.37 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 6H), 8.41 (s, 1H),

11.6 (s, 1H)

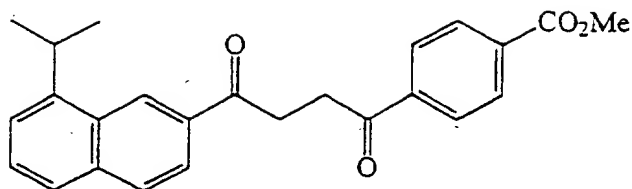
実施例 8

4 - { 2 - [5 - (8 - イソプロピルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



(A) 4 - [4 - (8 - イソプロピルナフタレン - 2 - イル) - 4 - オキソブタノイル] 安息香酸メチル

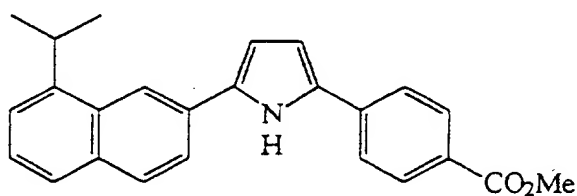


実施例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.44 (d, 6H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.54 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$),
 3.66 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.87 (q, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.96 (s, 3H),
 7.50 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.58 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),
 7.73 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.92 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),
 8.06 (dd, 1H, $J=1.6, 8.8\text{Hz}$), 8.12 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$),
 8.16 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.90 (s, 1H)

(B) 4- { 2- [5- (8-イソプロピルナフタレン-2-イル)ピロリル] } 安息香酸メチル

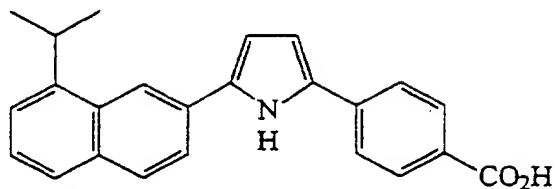


実施例 1 の (C) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.45 (d, 6H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.83 (quint., 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.94 (s, 3H),
 6.74 (dd, 1H, $J=2.4, 4.0\text{Hz}$), 6.78 (dd, 1H, $J=2.4, 4.0\text{Hz}$),
 7.41-7.46 (m, 2H), 7.63 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.67-7.70 (m, 2H),
 7.89 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.07 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.21 (s, 1H),
 8.82 (brs, 1H)

(C) 4-〔2-[5-(8-イソプロピルナフタレン-2-イル)ピロリル]〕安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

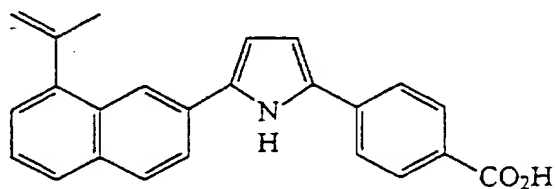
1.37 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.96 (quint., 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 6.81 (m, 2H),

7.37-7.44 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.88-7.96 (m, 6H),

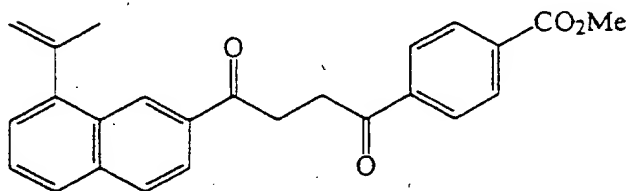
8.48 (s, 1H), 11.6 (s, 1H)

実施例 9

4-〔2-[5-(8-イソプロペニルナフタレン-2-イル)ピロリル]〕安息香酸



(A) 4-[4-(8-イソプロペニルナフタレン-2-イル)-4-オキシブタノイル]安息香酸メチル

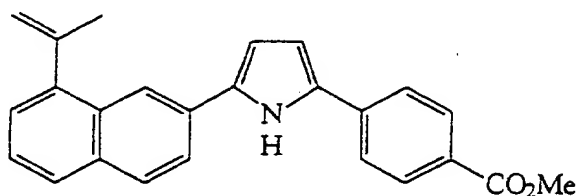


実施例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$;

2.25 (s, 3H), 3.52 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.63 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$),
 3.96 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 5.51 (m, 1H),
 7.40 (dd, 1H, $J=1.2, 6.8\text{Hz}$), 7.56 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),
 7.79 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),
 8.06 (dd, 1H, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 8.11 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
 8.16 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.82 (s, 1H)

(B) 4 - { 2 - [5 - (8 - イソプロペニルナフタレン - 2 - イル)
 ピロリル] } 安息香酸メチル

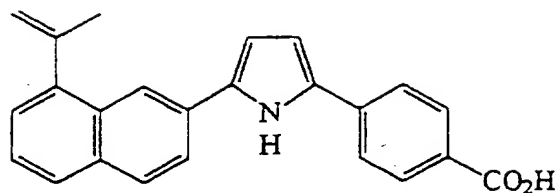


実施例 1 の (C) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$;

2.28 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.13 (m, 1H), 5.49 (m, 1H),
 6.72 (dd, 1H, $J=2.8, 3.6\text{Hz}$), 6.76 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$),
 7.34 (dd, 1H, $J=1.6, 7.2\text{Hz}$), 7.41 (dd, 1H, $J=7.2, 8.0\text{Hz}$),
 7.62 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.70 (dd, 1H, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$),
 7.74 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.88 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),
 8.07 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.14 (s, 1H), 8.79 (brs, 1H)

(C) 4 - { 2 - [5 - (8 - イソプロペニルナフタレン - 2 - イル)
 ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

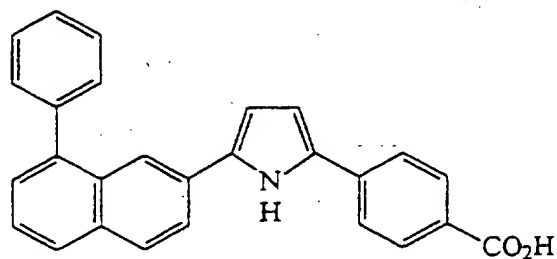
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.23 (s, 3H), 5.07 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.81 (m, 1H),
7.31 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.40 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.88-7.95 (m, 6H),
8.23 (s, 1H), 11.6 (s, 1H)

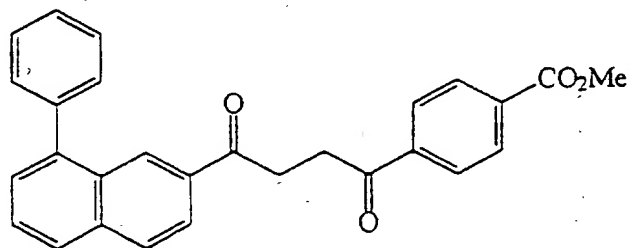
実施例 10

4 - { 2 - [5 - (8 - フェニルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] } .

安息香酸



(A) 4 - [4 - (8 - フェニルナフタレン - 2 - イル) - 4 - オキシ
ブタノイル] 安息香酸メチル



実施例 1 の (B) 、 方法 2 と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

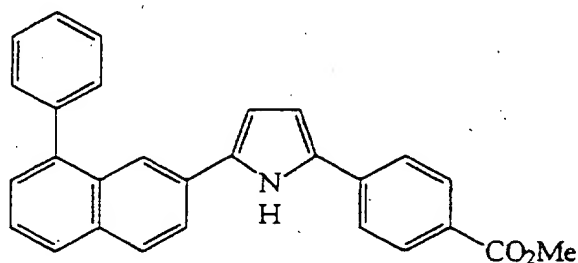
3.45 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.46-7.54 (m, 6H),

7.66 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.90 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.98 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.06-8.10 (m, 3H), 8.13 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

8.66 (s, 1H)

(B) 4 - { 2 - [5 - (8 - フェニルナフタレン - 2 - イル) ピロリ
ル] } 安息香酸メチル



実施例 1 の (C) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

3.92 (s, 3H), 6.64 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$),

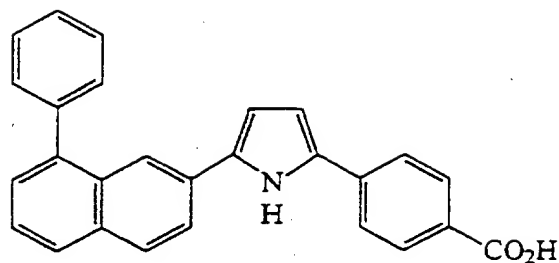
6.71 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$), 7.44 (dd, 1H, $J=1.6, 7.2\text{Hz}$),

7.48-7.56 (m, 8H), 7.72 (dd, 1H, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$),

7.84 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.00 (s, 1H),

8.03 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.71 (brs, 1H)

(C) 4 - { 2 - [5 - (8 - フェニルナフタレン - 2 - イル) ピロリ
ル] } 安息香酸



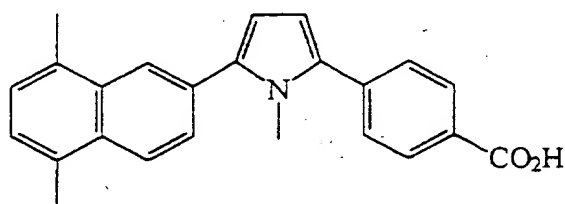
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

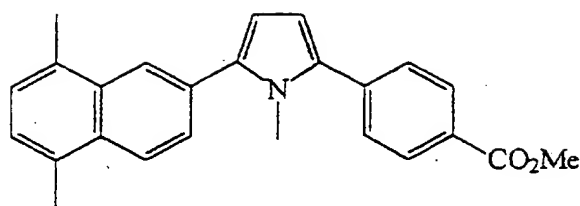
6.48 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H, $J=1.2, 6.8\text{Hz}$),
 7.46-7.58 (m, 6H), 7.78 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
 7.91 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.00 (dd, 1H, $J=1.2, 7.8\text{Hz}$),
 8.02 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 8.09 (s, 1H), 11.6 (s, 1H)

実施例 1 1

4 - { 2 - [5 - (5 , 8 - ジメチルナフタレン - 2 - イル) - 1 - メチルピロリル] } 安息香酸



(A) 4 - { 2 - [5 - (5 , 8 - ジメチルナフタレン - 2 - イル) - 1 - メチルピロリル] } 安息香酸メチル



窒素雰囲気下、4-((2-([5-(5,8-ジメチルナフタレン-2-イル)ピロリル]))安息香酸メチル240mgをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、これに水素化ナトリウム(60%)33mgを加え、1時間攪拌した。続いてヨウ化メチル0.06mlを0℃で滴下し、室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し(30ml×2)、有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮することにより、300mgの表題化合物を粗生成物として得た。

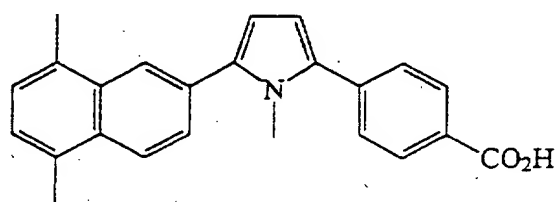
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.70(s, 6H), 3.72(s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.47(d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$),

6.49(d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 7.21-7.26(m, 2H), 7.59(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$),

7.66(dd, 1H, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$), 8.06-8.12(m, 4H)

(B) 4-((2-([5-(5,8-ジメチルナフタレン-2-イル)-1-メチルピロリル]))安息香酸



実施例1の(D)と同様にして得た。

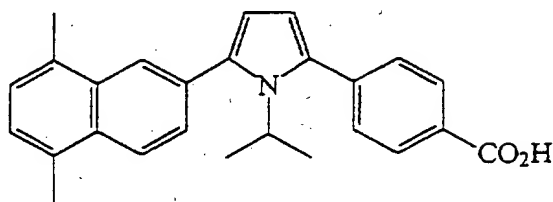
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

2.62(s, 3H), 2.66(s, 3H), 3.71(s, 3H), 6.48(m, 2H),

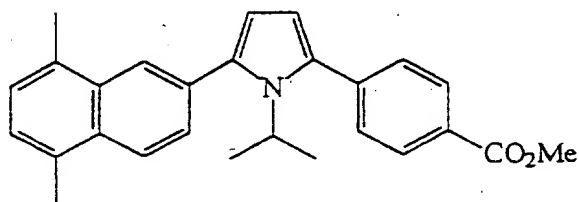
7.24(d, 1H, J=6.8Hz), 7.26(d, 1H, J=6.8Hz),
 7.68(d, 2H, J=8.0Hz), 7.73(d, 1H, J=7.6Hz),
 7.99(d, 2H, J=8.0Hz), 8.07(m, 2H)

実施例 12

4 - { 2 - [5 - (5, 8 - ジメチルナフタレン - 2 - イル) - 1 - イソプロピルピロリル] } 安息香酸



(A) 4 - { 2 - [5 - (5, 8 - ジメチルナフタレン - 2 - イル) - 1 - イソプロピルピロリル] } 安息香酸メチル

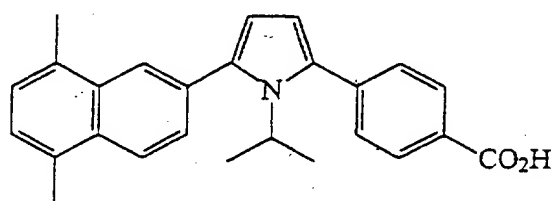


4 - [4 - (5, 8 - ジメチルナフタレン - 2 - イル) - 4 - オキシノブタノイル] 安息香酸メチル 0.23g を酢酸 4 ml に溶解し、室温でイソプロピルアミン 4 ml を加え 2 時間加熱還流した。室温まで放冷後、水を加え、酢酸エチルで抽出し (30ml × 2)、有機層をあわせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、95mg の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.30 (d, 6H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.69 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.96 (s, 3H),
4.58 (quint., 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 6.29 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H),
7.58 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.65 (dd, 1H, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$),
8.05 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.08-8.11 (m, 3H)

(B) 4 - { 2 - [5 - (5 , 8 - ジメチルナフタレン - 2 - イル) -
1 - イソプロピルピロリル] } 安息香酸



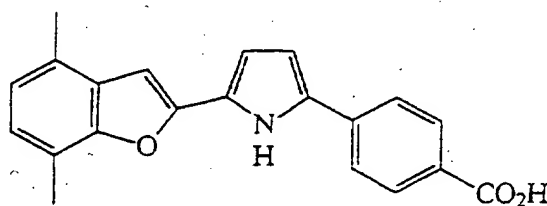
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

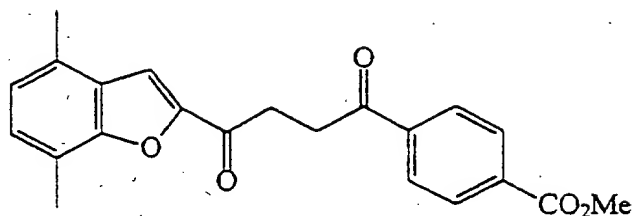
1.22 (d, 6H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.63 (s, 6H), 4.50 (quint., 1H, $J=7.0\text{Hz}$),
6.23 (s, 2H), 7.27 (q, AB type, 2H, $J=6.8\text{Hz}$),
7.58 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.64 (dd, 1H, $J=1.6, 8.8\text{Hz}$),
7.99 (m, 3H), 8.06 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 12.9 (brs, 1H)

実施例 1 3

4 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



(A) 4-[4-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)-4-オキソブタノイル]安息香酸メチル



実施例 1 の (B)、方法 2 と同様にして得た。

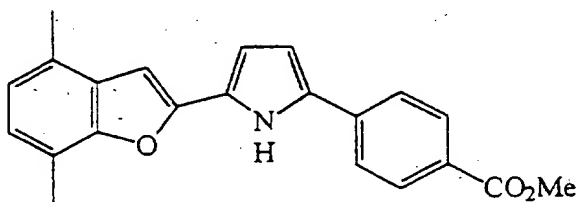
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.94 (s, 3H),

7.00 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.16 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.62 (s, 1H),

8.09 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.14 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$)

(B) 4-{2-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]}安息香酸メチル



実施例 1 の (C) と同様にして得た。

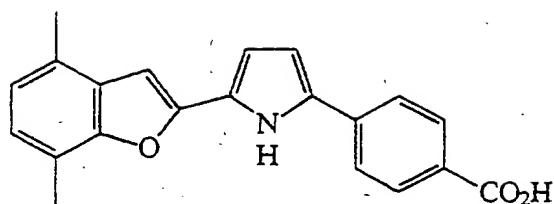
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.48 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.72-6.77 (m, 2H),

6.83 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 6.97 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$),

7.63 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.07 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 9.00 (brs, 1H)

(C) 4-{2-[5-(4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]}安息香酸



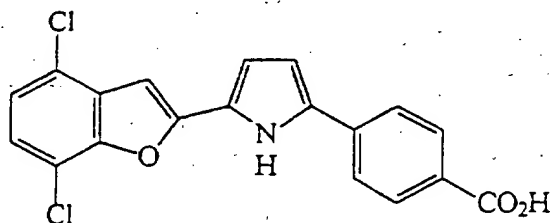
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.43 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.71 (t, 1H, $J=2.4\text{Hz}$),
6.84 (t, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$),
6.96 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.23 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.81 (brs, 1H), 12.85 (brs, 1H)

実施例 1 4

4 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジクロロベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

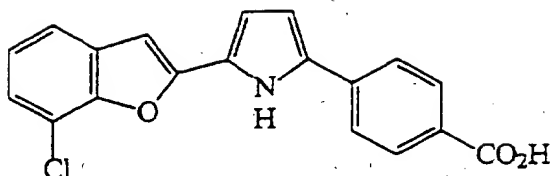
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.83 (t, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.89 (t, 1H, $J=2.4\text{Hz}$),
7.35 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.38 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.39 (s, 1H),
7.91 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.97 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
12.02 (brs, 1H), 12.86 (brs, 1H)

実施例 1-5

4 - { 2 - [5 - (7 - クロロベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.76 (t, 1H, $J=3.2\text{Hz}$), 6.86 (t, 1H, $J=3.2\text{Hz}$),

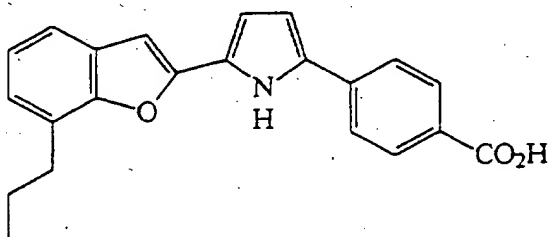
7.23 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.29 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H, $J=0.8, 7.6\text{Hz}$),

7.61 (dd, 1H, $J=0.8, 7.6\text{Hz}$), 7.90 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.96 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

実施例 16

4 - { 2 - [5 - (7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリ
ル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

0.95 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.75 (sext, 2H, $J=7.2\text{Hz}$),

2.87 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.71 (t, 1H, $J=3.2\text{Hz}$),

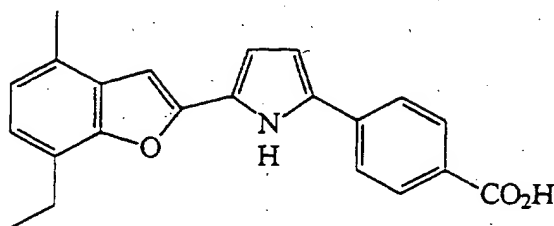
6.84 (t, 1H, $J=3.2\text{Hz}$), 7.06 (dd, 1H, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$),

7.13 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.17 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$),

7.88(d, 2H, J=8.4Hz), 7.95(d, 2H, J=8.4Hz), 11.82(s, 1H),
12.80(brs, 1H)

実施例 17

4 - { 2 - [5 - (4 - メチル - 7 - エチルベンゾフラン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



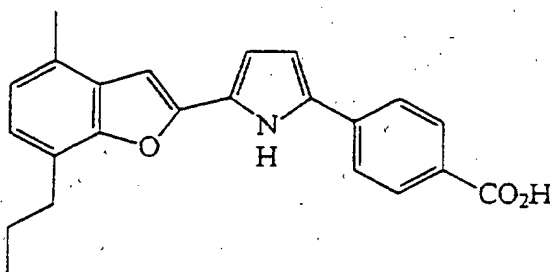
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.29(t, 3H, J=7.6Hz), 2.45(s, 3H), 2.88(q, 2H, J=7.6Hz),
6.70(m, 1H), 6.83(m, 1H), 6.95(d, 1H, J=7.2Hz),
6.98(d, 1H, J=7.2Hz), 7.23(s, 1H), 7.89(d, 2H, J=8.8Hz),
7.94(d, 2H, J=8.8Hz), 11.80(s, 1H), 12.82(brs, 1H)

実施例 18

4 - { 2 - [5 - (4 - メチル - 7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 -
イル) ピロリル] } 安息香酸



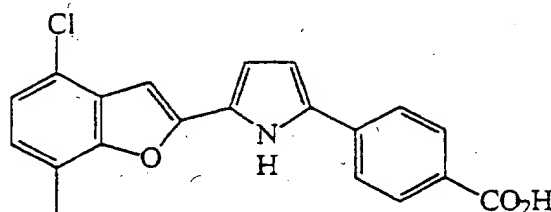
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

0.93 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.73 (sext, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.45 (s, 3H),
 2.83 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.70 (m, 1H), 6.83 (m, 1H),
 6.94 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.95 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.22 (s, 1H),
 7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.81 (s, 1H),
 12.83 (brs, 1H)

実施例 19

4 - { 2 - [5 - (4 - クロロ - 7 - メチルベンゾフラン - 2 - イル)
 ピロリル] } 安息香酸



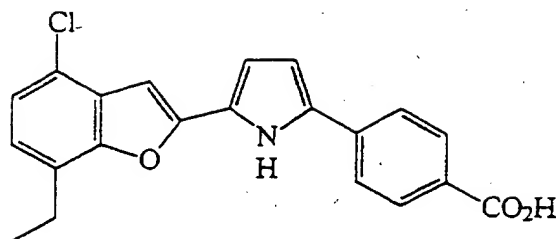
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.48 (s, 3H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H),
 7.09 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.21 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.29 (s, 1H),
 7.90 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.91 (brs, 1H)

実施例 20

4 - { 2 - [5 - (4 - クロロ - 7 - エチルベンゾフラン - 2 - イル)
 ピロリル] } 安息香酸



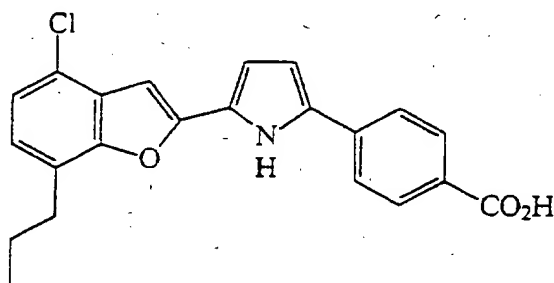
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.30 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 2.90 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$),
 6.79 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$), 6.86 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$),
 7.11 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.23 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.29 (s, 1H),
 7.89 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.90 (brs, 1H)

実施例 2 1

4 - { 2 - [5 - (4 - クロロ - 7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 -
 -イル)ピロリル] } 安息香酸



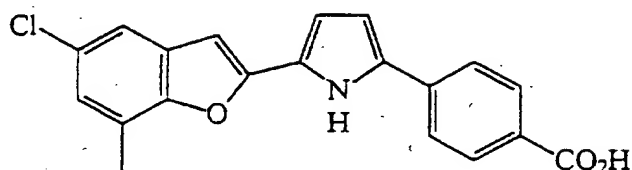
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

0.94 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.68-1.77 (m, 2H), 2.86 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$),
 6.77-6.80 (m, 1H), 6.84-6.88 (m, 1H), 7.09 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),
 7.22 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.28 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$),
 7.95 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 11.90 (brs, 1H)

実施例 2 2

4 - { 2 - [5 - (5 - クロロ - 7 - メチルベンゾフラン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



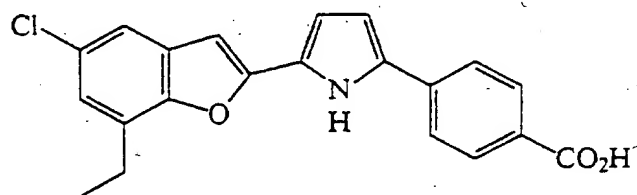
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

2.48 (s, 3H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H),
7.10-7.13 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H),
7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.8Hz), 11.89 (brs, 1H)

実施例 2 3

4 - { 2 - [5 - (5 - クロロ - 7 - エチルベンゾフラン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



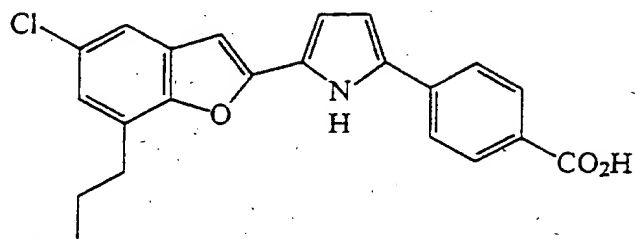
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

1.30 (t, 3H, J=7.6Hz), 2.90 (q, 2H, J=7.6Hz),
6.74 (dd, 1H, J=1.6, 3.6Hz), 6.84 (dd, 1H, J=1.2, 3.6Hz),
7.12 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz),
7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.89 (s, 1H)

実施例 2 4

4 - { 2 - [5 - (5 - クロロ - 7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 - イル)ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

0.94 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.74 (sext, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),

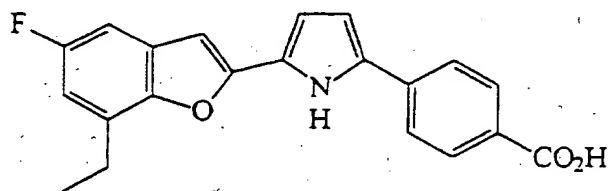
2.86 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.74 (m, 1H), 6.84 (m, 1H),

7.10 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 7.18 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$),

7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.91 (s, 1H)

実施例 2 5

4 - { 2 - [5 - (5 - フルオロ - 7 - エチルベンゾフラン - 2 - イル)ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

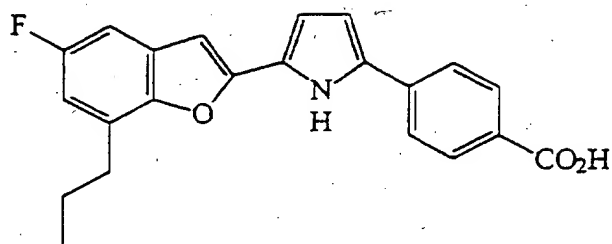
1.31 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.91 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),

6.74 (t, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 6.84 (t, 1H, $J=3.2\text{Hz}$),

6.94 (dd, 1H, J=2.0, 10.0Hz), 7.25 (dd, 1H, J=2.4, 8.8Hz),
7.29 (s, 1H), 7.94 (brs, 4H), 12.04 (brs, 1H)

実施例 26

4 - { 2 - [5 - (5 - フルオロ - 7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



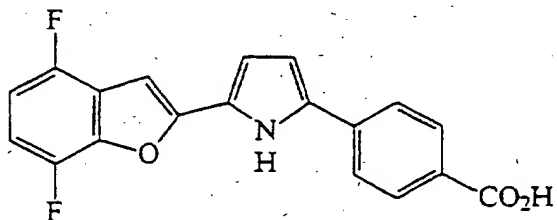
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

0.95 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.74 (q, 2H, J=7.2Hz),
2.86 (t, 2H, J=7.2Hz), 6.73 (dd, 1H, J=2.0, 3.6Hz),
6.84 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz), 6.93 (dd, 1H, J=2.0, 10.4Hz),
7.22-7.28 (m, 2H), 7.90-7.96 (brs, 4H), 12.00 (s, 1H)

実施例 27

4 - { 2 - [5 - (4, 7 - ジフルオロベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.82 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$), 6.86 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$),

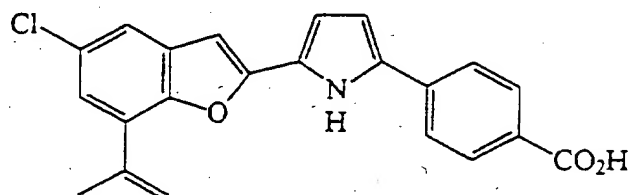
7.08 (dd, 1H, $J=3.2, 8.8\text{Hz}$), 7.19 (dd, 1H, $J=3.2, 8.8\text{Hz}$),

7.42 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 7.92 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$);

7.96 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 12.08 (s, 1H)

実施例 28

4 - { 2 - [5 - (5 - クロロ - 7 - イソプロペニルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

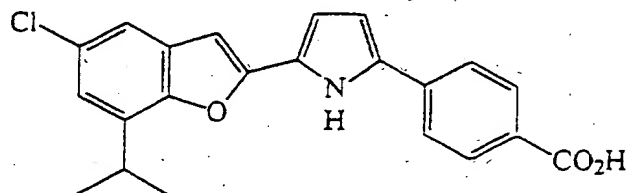
2.25 (s, 3H), 5.48 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.84 (m, 1H),

7.23 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.96 (s, 1H), 12.87 (brs, 1H)

実施例 29

4 - { 2 - [5 - (5 - クロロ - 7 - イソプロピルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



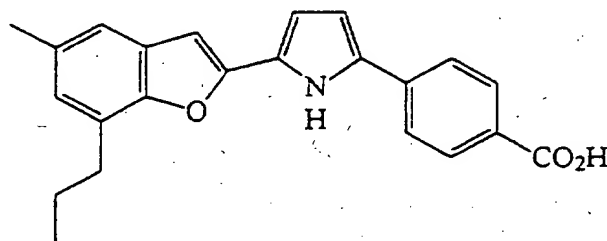
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.34 (d, 6H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.44 (quint, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.75 (m, 1H),
6.84 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.18 (d, 1H, $J=0.8\text{Hz}$),
7.54 (dd, 1H, $J=1.2, 2.0\text{Hz}$), 7.89 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$),
7.94 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 11.91 (s, 1H), 12.88 (brs, 1H)

実施例 3 0

4 - { 2 - [5 - (5 - メチル - 7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 - イル)ピロリル] } 安息香酸



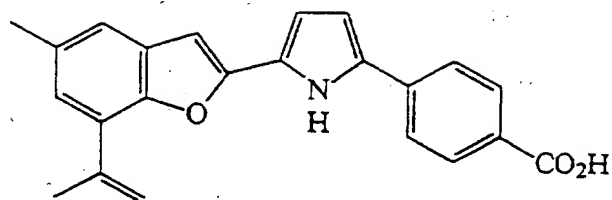
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

0.94 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.74 (sext, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.34 (s, 3H),
2.82 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.68 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.88 (s, 1H),
7.11 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.81 (s, 1H), 12.86 (brs, 1H)

実施例 3 1

4 - { 2 - [5 - (5 - メチル - 7 - イソプロペニルベンゾフラン - 2 - イル)ピロリル] } 安息香酸



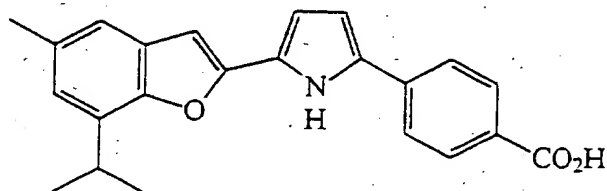
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.26 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.68 (m, 1H),
6.83 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.36 (s, 1H),
7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.84 (s, 1H),
12.83 (brs, 1H)

実施例 3 2

4 - { 2 - [5 - (5 - メチル - 7 - イソプロピルベンゾフラン - 2 -
-イル)ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

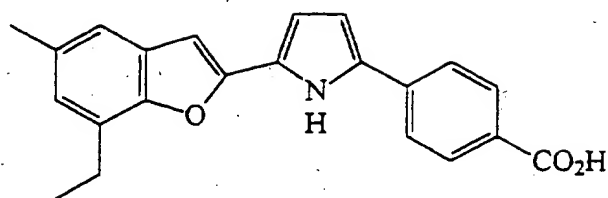
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.34 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.35 (s, 3H), 3.40 (quint, 1H, $J=6.8\text{Hz}$),
6.68 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$), 6.82 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$),
6.92 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$),
7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 11.79 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

実施例 3 3

4 - { 2 - [5 - (5 - メチル - 7 - エチルベンゾフラン - 2 -イル)]

ピロリル]] 安息香酸



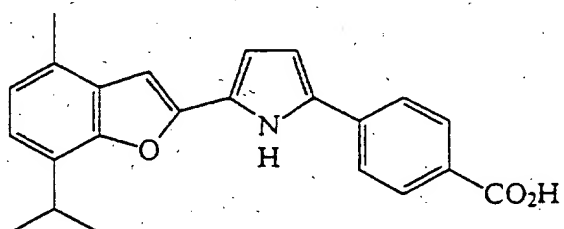
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.30 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.35 (s, 3H), 2.87 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),
6.69 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.22 (s, 1H),
7.88 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 11.81 (s, 1H),
12.84 (brs, 1H)

実施例 34

4 - { 2 - [5 - (4 - メチル - 7 - イソプロピルベンゾフラン - 2 -
- イル)ピロリル]] 安息香酸



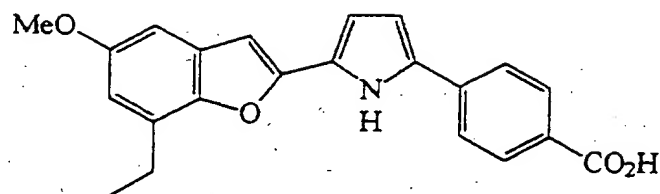
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.33 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.44 (s, 3H), 3.41 (quint, 1H, $J=6.8\text{Hz}$),
6.70 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.95 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$),
7.00 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.22 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),
7.94 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 11.80 (s, 1H), 12.84 (brs, 1H)

実施例 3 5

4 - { 2 - [5 - (5 - メトキシ - 7 - エチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



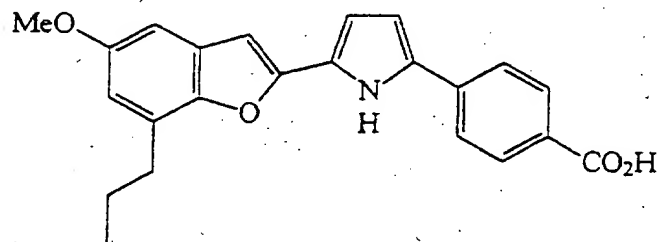
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 30 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2. 87 (q, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 3. 77 (s, 3H),
6. 69 (m, 2H), 6. 83 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$), 6. 97 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$),
7. 12 (s, 1H), 7. 88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7. 94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
11. 80 (s, 1H), 12. 83 (brs, 1H)

実施例 3 6

4 - { 2 - [5 - (5 - メトキシ - 7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

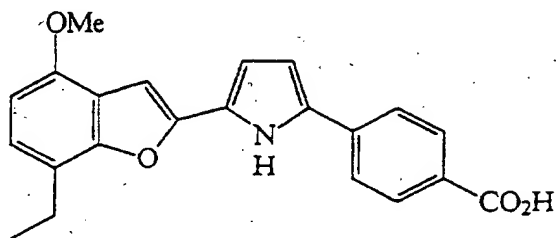
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

0. 94 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1. 74 (sext, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),
2. 82 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3. 76 (s, 3H), 6. 66 (s, 1H), 6. 68 (m, 1H),

6.83 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$),
 7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.80 (s, 1H),
 12.83 (brs, 1H)

実施例 3 7

4 - { 2 - [5 - (4 - メトキシ - 7 - エチルベンゾフラン - 2 - イ
 ル)ピロリル] } 安息香酸



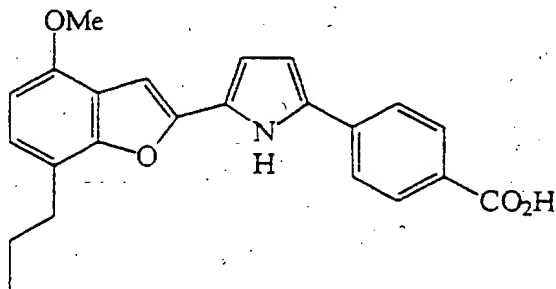
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.28 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.84 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.87 (s, 3H),
 6.68 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.82 (s, 1H),
 7.01 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.23 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$),
 7.94 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 11.73 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

実施例 3 8

4 - { 2 - [5 - (4 - メトキシ - 7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 - イ
 ル)ピロリル] } 安息香酸



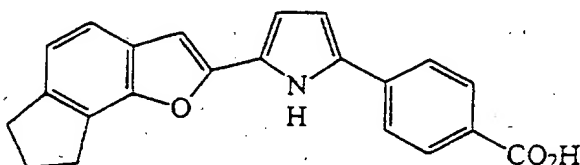
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

0.93 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.70 (m, 2H), 2.79 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),
3.88 (s, 3H), 6.68 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),
7.23 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$),
11.73 (s, 1H), 12.68 (brs, 1H)

実施例 39

4 - { 2 - [5 - (インダノ [4,5-b] フラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



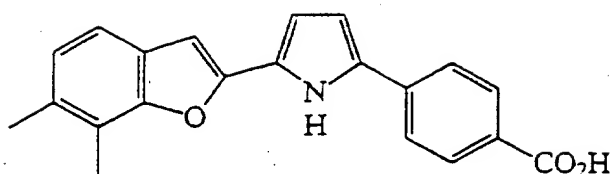
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.14 (quint, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.97 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$),
3.10 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.68 (m, 1H), 6.82 (m, 1H),
7.12 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.17 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$),
7.88 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 11.81 (s, 1H),
12.82 (brs, 1H)

実施例 40

4 - { 2 - [5 - (6, 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

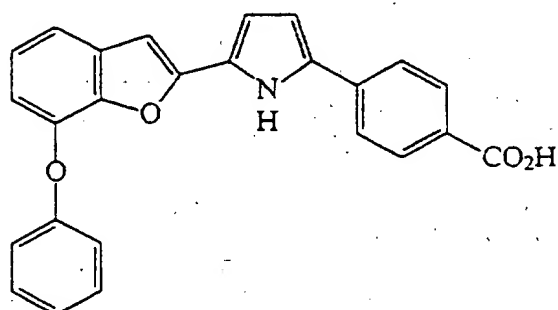
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.69-6.72 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H),
7.02 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.11 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.78 (s, 1H),
12.80 (brs, 1H)

実施例 4 1

4 - { 2 - [5 - (7 - フェノキシベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



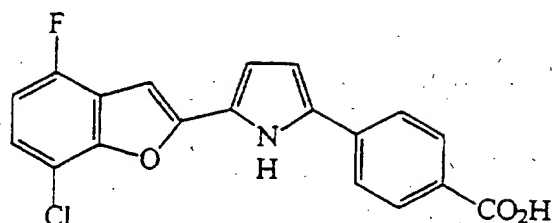
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.56-6.59 (m, 1H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 4H),
7.25 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.87 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.93 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.91 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

実施例 4 2

4 - { 2 - [5 - (4 - フルオロ - 7 - クロロベンゾフラン - 2 - イ
ル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

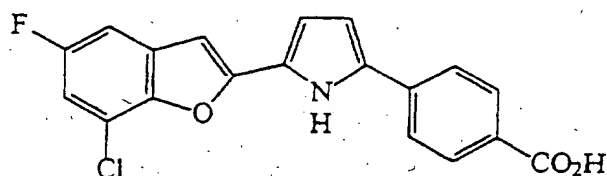
6.79-6.82 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 7.14 (t, 1H, $J=8.8\text{Hz}$),

7.37 (dd, 1H, $J=4.4, 8.4\text{Hz}$), 7.38 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.96 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.97 (d, 1H), 12.86 (brs, 1H)

実施例 4 3

4 - { 2 - [5 - (5 - フルオロ - 7 - クロロベンゾフラン - 2 - イ
ル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.76-6.80 (m, 1H), 6.84-6.88 (m, 1H), 7.29 (s, 1H),

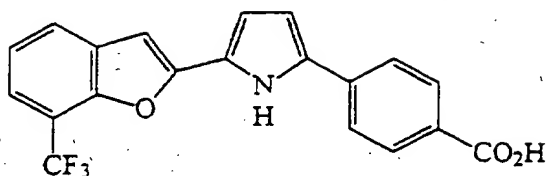
7.34 (dd, 1H, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 7.51 (dd, 1H, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$),

7.90 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$); 7.96 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 12.00 (s, 1H);

12.86 (brs, 1H)

実施例 4 4

4 - { 2 - [5 - (7 - トリフルオロメチルベンゾフラン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



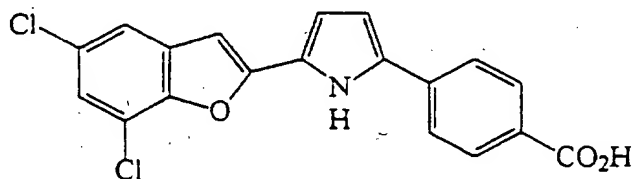
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.72-6.75 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.35 (s, 1H),
7.40 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.56 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$),
7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.98 (s, 1H),
12.83 (brs, 1H)

実施例 4 5

4 - { 2 - [5 - (5, 7 - ジクロロベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



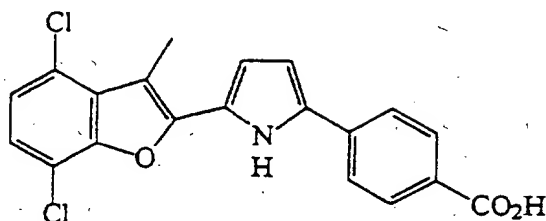
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.76-6.81 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 7.28 (s, 1H),
7.46 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$),
7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 12.00 (brs, 1H)

実施例 4 6

4 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジクロロ - 3 - メチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

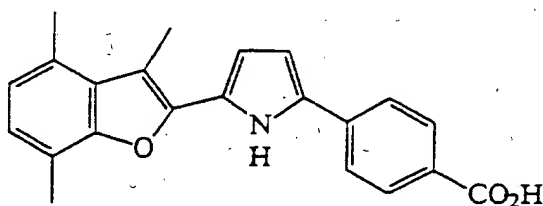
2.56 (s, 3H), 6.69-6.73 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H),

7.30 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.39 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.94 (s, 4H),

11.97 (brs, 1H), 12.82 (brs, 1H)

実施例 4 7

4 - { 2 - [5 - (3 , 4 , 7 - トリメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

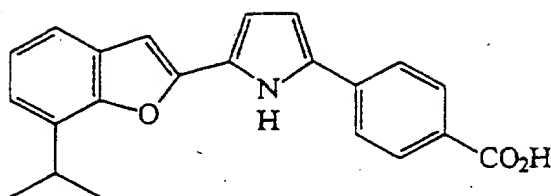
2.50 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 6.57 (brs, 1H),

6.82-6.88 (m, 2H), 6.94 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.90 (s, 4H),

11.70 (brs, 1H), 12.80 (brs, 1H)

実施例 4 8

4 - { 2 - [5 - (7 - イソプロピルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



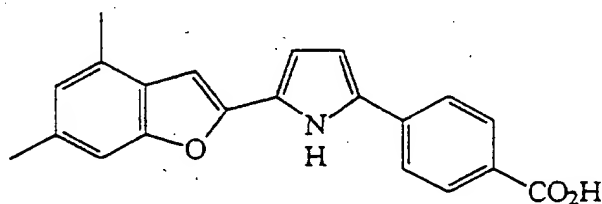
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.36 (d, 6H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.45 (quint, 1H, $J=7.6\text{Hz}$),
6.70-6.73 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H),
7.17 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.83 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

実施例 49

4 - { 2 - [5 - (4, 6 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



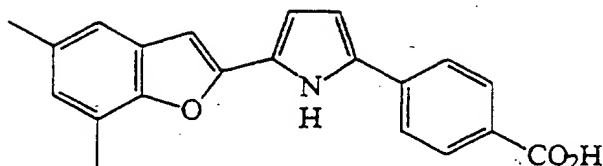
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.35 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.65-6.68 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H),
6.87 (brs, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.93 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.82 (s, 1H), 12.79 (brs, 1H)

実施例 50

4 - { 2 - [5 - (5 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



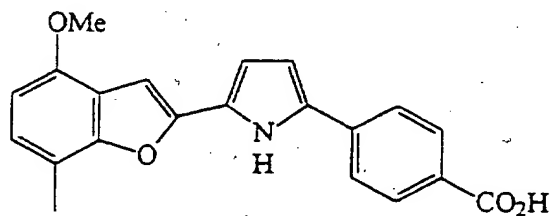
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.32 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H),
6.88 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 7.10 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$),
7.86 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.78 (s, 1H),
12.80 (brs, 1H)

実施例 51

4 - { 2 - [5 - (4 - メトキシ - 7 - メチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

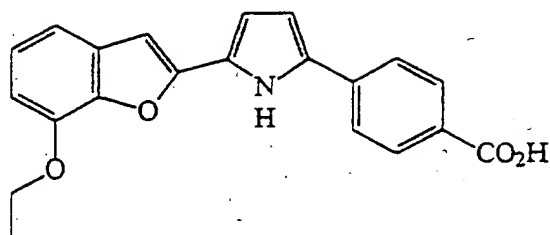
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.41 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.66-6.70 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 1H),
6.99 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.24 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.75 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

実施例 5 2

4 - { 2 - [5 - (7 - エトキシベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

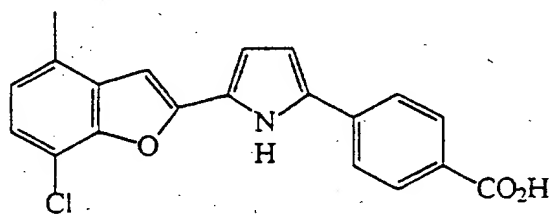
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 40 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 4. 25 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 6. 68-6. 71 (m, 1H),
 6. 81-6. 84 (m, 1H), 6. 87 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7. 12 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$),
 7. 16-7. 19 (m, 2H), 7. 89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7. 94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
 11. 87 (s, 1H), 12. 78 (brs, 1H)

実施例 5 3

4 - { 2 - [5 - (7 - クロロ - 4 - メチルベンゾフラン - 2 - イル)

ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

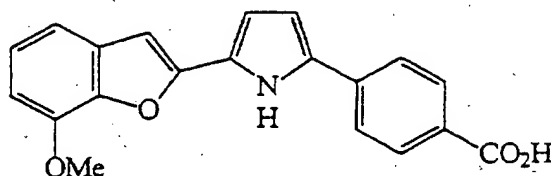
6. 73-6. 76 (m, 1H), 6. 84-6. 87 (m, 1H), 7. 05 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),
 7. 22 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7. 33 (s, 1H), 7. 90 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.93 (s, 1H), 12.88 (brs, 1H)

実施例 5 4

4- { 2-[5-(7-メトキシベンゾフラン-2-イル)ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

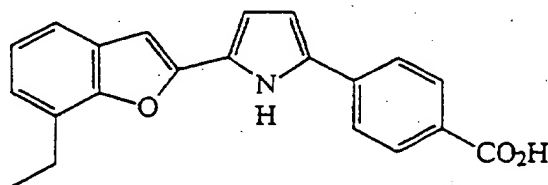
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

3.93 (s, 3H), 6.68-6.71 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H),
6.88 (dd, 1H, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$), 7.14 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.18 (s, 1H),
7.19 (dd, 1H, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$), 7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.87 (s, 1H), 12.84 (brs, 1H)

実施例 5 5

4- { 2-[5-(7-エチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

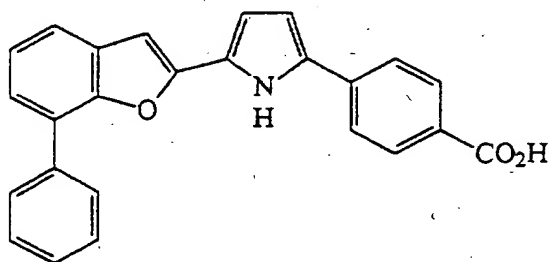
1.30 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.90 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.70-6.73 (m, 1H),
6.82-6.85 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H, $J=0.8, 8.0\text{Hz}$),

7.14 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.44 (dd, 1H, J=0.8, 8.0Hz),
 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.82 (s, 1H),
 12.83 (brs, 1H)

実施例 5 6

4 - { 2 - [5 - (7 - フェニルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

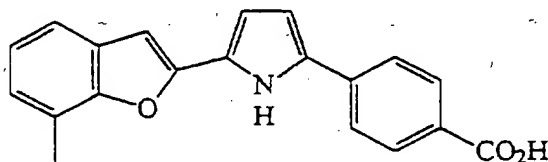
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

6.68-6.71 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.28 (s, 1H),
 7.32 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.56 (t, 2H, J=7.6Hz),
 7.63 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.92-7.98 (m, 4H),
 11.90 (s, 1H), 12.84 (brs, 1H)

実施例 5 7

4 - { 2 - [5 - (7 - メチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.52 (s, 3H), 6.71-6.74 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H),

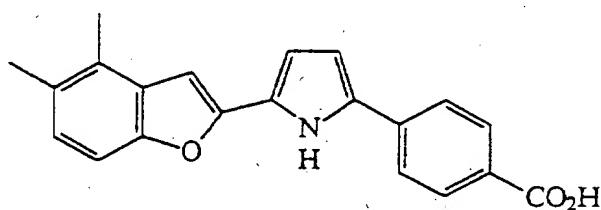
7.06 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.12 (t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.18 (s, 1H),

7.43 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.83 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

実施例 5 8

4 - { 2 - [5 - (4 , 5 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.34 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.70 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$),

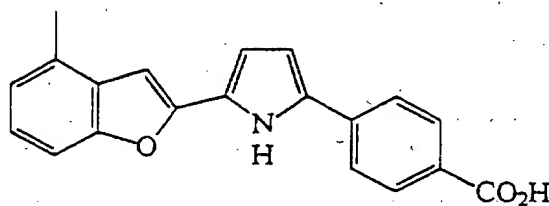
6.83 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$), 7.11 (s, 1H), 7.22 (s, 1H),

7.87-7.95 (m, 4H), 11.80 (s, 1H), 12.79 (s, 1H)

実施例 5 9

4 - { 2 - [5 - (4 - メチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

2.51 (s, 3H), 6.72-6.73 (m, 1H), 6.84-6.85 (m, 1H),

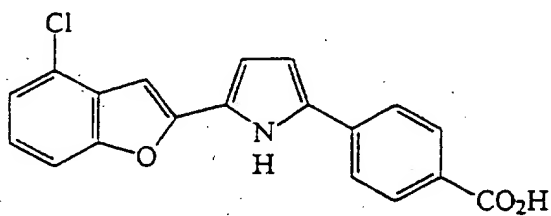
7.06 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.12 (dd, 1H, $J=5.2, 5.2\text{Hz}$), 7.10 (s, 1H),

7.44 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 6 0

4 - { 2 - [5 - (4 - クロロベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

6.78-6.80 (m, 1H), 6.86-6.87 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H),

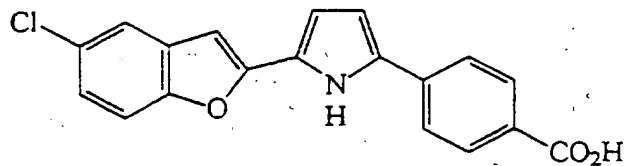
7.57 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.92 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.97 (s, 1H), 12.87 (brs, 1H)

実施例 6 1

4 - { 2 - [5 - (5 - クロロベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

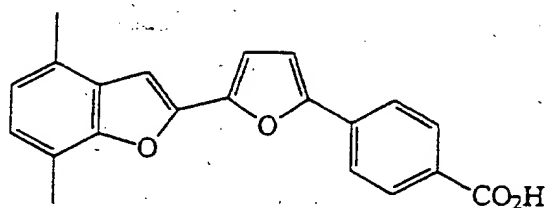
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.74-6.75 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 7.20 (s, 1H),
7.25 (dd, 1H, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$),
7.73 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.87 (brd, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.94 (brd, 2H, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 6 2

4 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) フリル] }

安息香酸



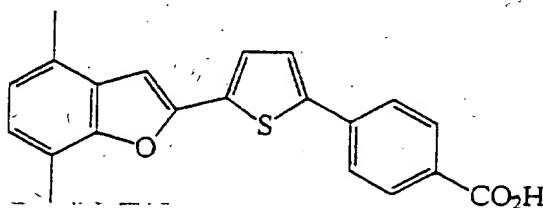
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.46 (s, 6H), 6.97 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.04 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$),
7.11 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$), 7.35 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$), 7.40 (s, 1H),
7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.01 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 6 3

4 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) チェニ
ル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.42 (s, 6H), 6.96 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.02 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$),

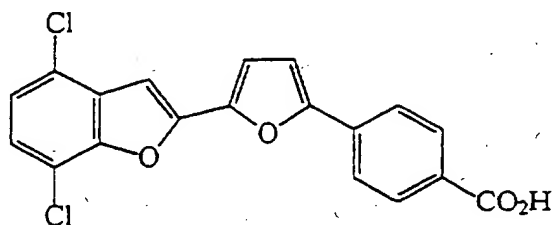
7.38 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$),

7.85 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.98 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$)

実施例 6 4

4 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジクロロベンゾフラン - 2 - イル) フリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

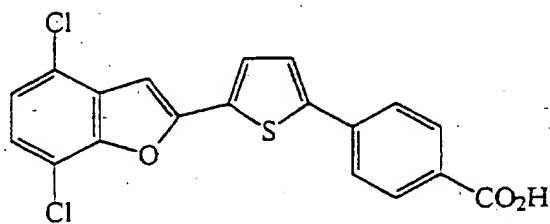
7.30 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),

7.52 (s, 1H), 7.97-8.03 (m, 4H)

実施例 6 5

4 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジクロロベンゾフラン - 2 - イル) チェニ

ル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

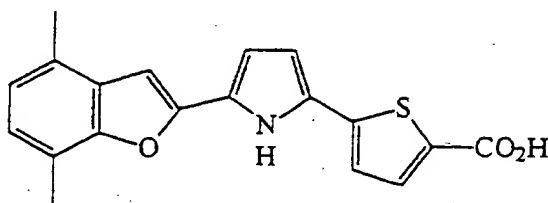
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

7.39 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.45 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.55 (s, 1H),

7.80 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$), 7.84-7.90 (m, 3H), 7.98 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 6 6

5 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } チオフェン - 2 - カルボン酸



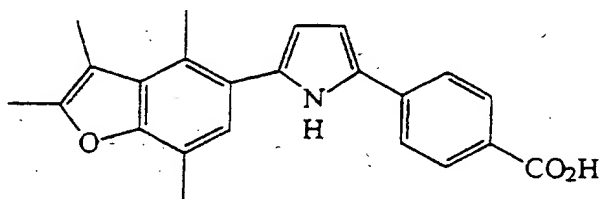
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 6.62-6.65 (m, 1H), 6.66-6.69 (m, 1H),
6.92 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.96 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.19 (s, 1H),
7.45 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 7.67 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 11.96 (brs, 1H),
12.97 (brs, 1H)

実施例 6 7

4 - { 2 - [5 - (2 , 3 , 4 , 7 - テトラメチルベンゾフラン - 5 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

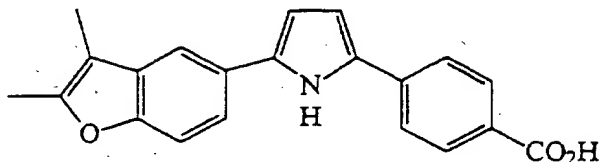
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.28 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.57 (s, 3H),
6.16 (brs, 1H), 6.75 (brs, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.86 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.36 (brs, 1H), 12.69 (brs, 1H)

実施例 68

4 - { 2 - [5 - (2, 3 - ジメチルベンゾフラン - 5 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

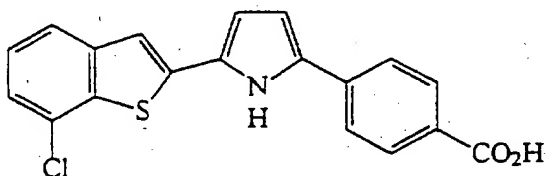
2.18 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.59 (brs, 1H), 6.73 (brs, 1H),

7.42 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.61 (dd, 1H, J=2.0, 8.2Hz),

7.82-7.94 (m, 5H), 11.36 (brs, 1H), 12.76 (brs, 1H)

実施例 69

4 - { 2 - [5 - (7 - クロロベンゾチオフェン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

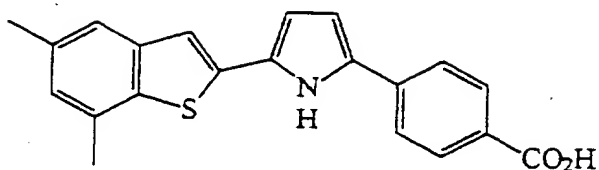
6.65-6.68 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H),

7.76-7.82 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz),

7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.87 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

実施例 70

4 - { 2 - [5 - (5 , 7 - ジメチルベンゾチオフエン - 2 - イル) ピ
ロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

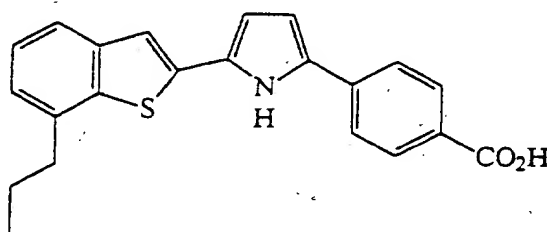
2.36 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.54-6.56 (m, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H),

6.96 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.93 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.76 (s, 1H), 12.76 (brs, 1H)

実施例 71

4 - { 2 - [5 - (7 - n - プロピルベンゾチオフエン - 2 - イル) ピ
ロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

0.96 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.75 (sext, 2H, $J=7.2\text{Hz}$),

2.78 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.56-6.59 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H),

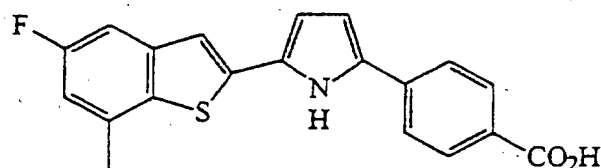
7.13 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.30 (t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$),

7.63(d, 1H, J=7.2Hz), 7.78(s, 1H), 7.89(d, 2H, J=8.4Hz),

7.93(d, 2H, J=8.4Hz), 11.77(s, 1H), 12.78(brs, 1H)

実施例 7 2

4 - { 2 - [5 - (5 - フルオロ - 7 - メチルベンゾチオフェン - 2 -
- イル)ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

3.32(s, 3H), 6.59-6.62(m, 1H), 6.79-6.82(m, 1H),

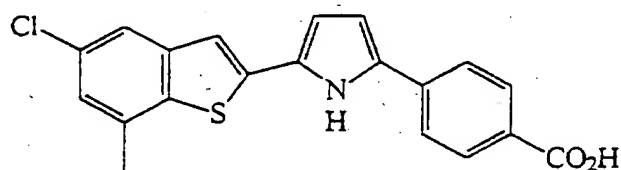
7.05(dd, 1H, J=2.4, 9.0Hz), 7.48(dd, 1H, J=2.4, 9.0Hz),

7.77(s, 1H), 7.89(d, 2H, J=8.4Hz), 7.94(d, 2H, J=8.4Hz),

11.85(s, 1H), 12.78(brs, 1H)

実施例 7 3

4 - { 2 - [5 - (5 - クロロ - 7 - メチルベンゾチオフェン - 2 -
- イル)ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

3.30(s, 3H), 6.60-6.62(m, 1H), 6.79-6.82(m, 1H),

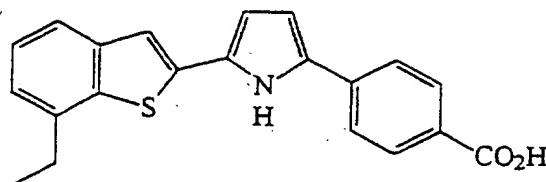
7.19(d, 1H, J=1.6Hz), 7.73(d, 1H, J=1.6Hz), 7.75(s, 1H),

7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.86 (s, 1H),
12.80 (brs, 1H)

実施例 7 4

4 - { 2 - [5 - (7 - エチルベンゾチオフェン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



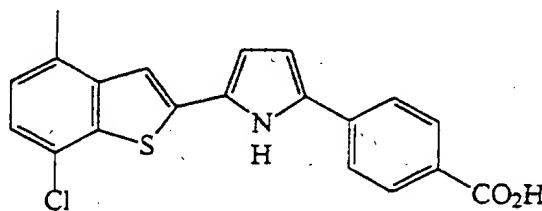
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.32 (t, 3H, J=7.6Hz), 2.82 (q, 2H, J=7.6Hz), 6.57-6.59 (m, 1H),
6.78-6.81 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.31 (t, 1H, J=7.6Hz),
7.64 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.79 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz),
7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.78 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

実施例 7 5

4 - { 2 - [5 - (7 - クロロ - 4 - メチルベンゾチオフェン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

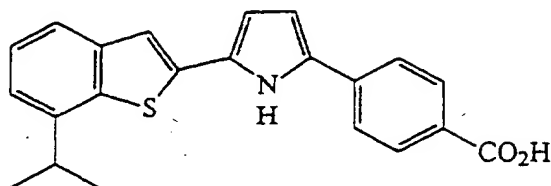
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.56 (s, 3H), 6.65-6.67 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H),

7.20 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.6Hz),
 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.93 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J=8.4Hz),
 11.83 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

実施例 7 6

4 - { 2 - [5 - (7 - イソプロピルベンゾチオフエン - 2 - イル) ピ
 ロリル] } 安息香酸



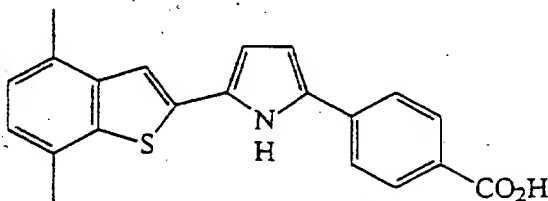
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

1.33 (d, 6H, J=7.6Hz), 3.10 (quint, 1H, J=7.6Hz),
 6.56-6.59 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J=7.6Hz),
 7.33 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.63 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.78 (s, 1H),
 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.78 (s, 1H),
 12.82 (brs, 1H)

実施例 7 7

4 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾチオフエン - 2 - イル) ピ
 ロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.42 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 6.56-6.59 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H),

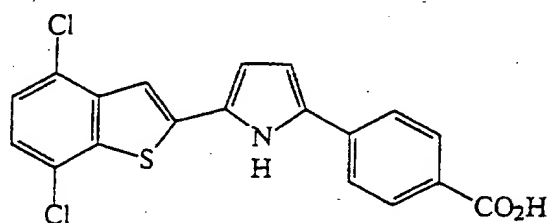
7.02 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.08 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.89 (s, 1H),

7.90 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.76 (s, 1H),

12.83 (brs, 1H)

実施例 7 8

4 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジクロロベンゾチオフエン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

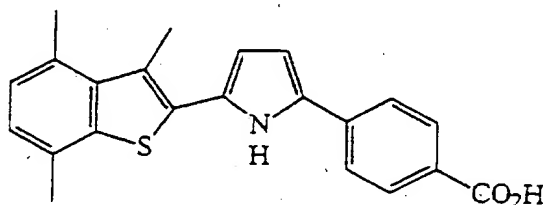
6.73-6.76 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),

7.49 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.91 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.96 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.98 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 12.86 (brs, 1H)

実施例 7 9

4 - { 2 - [5 - (3 , 4 , 7 - トリメチルベンゾチオフエン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

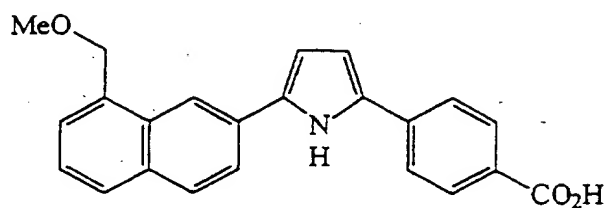
2.40 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 6.38-6.41 (m, 1H),

6.79-6.82 (m, 1H), 6.94-7.10 (m, 2H), 7.78-7.96 (m, 4H),

11.65 (s, 1H)

実施例 80

4 - { 2 - [5 - (8 - メトキシメチルナフタレン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

3.41 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.83 (m, 1H),

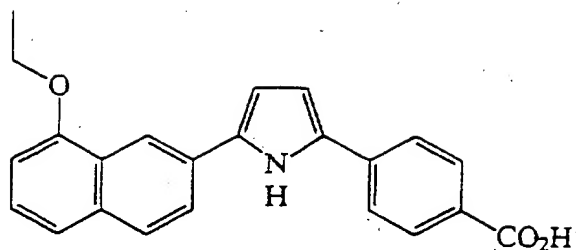
7.40 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$),

7.81 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.90-7.97 (m, 6H), 8.34 (s, 1H),

11.63 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

実施例 81

4 - { 2 - [5 - (8 - エトキシナフタレン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



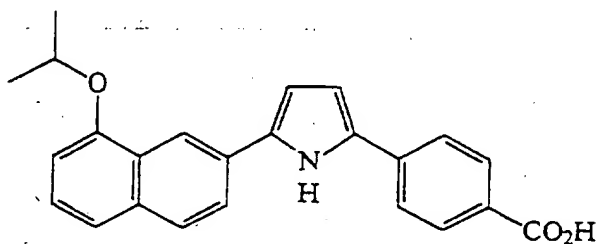
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 51 (t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 4. 26 (q, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 6. 73 (m, 1H),
6. 83 (m, 1H), 6. 95 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7. 34 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),
7. 41 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7. 86 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7. 92-7. 95 (m, 5H),
8. 48 (s, 1H), 11. 70 (s, 1H)

実施例 8 2

4 - { 2 - [5 - (8 - イソプロポキシナフタレン - 2 - イル) ピロリ
ル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

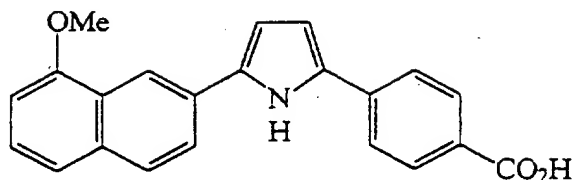
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 43 (d, 6H, $J=6.0\text{Hz}$), 4. 82 (quint, 1H, $J=6.0\text{Hz}$), 6. 71 (m, 1H),
6. 82 (m, 1H), 7. 33 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7. 39 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$),
7. 85 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7. 93 (m, 5H), 8. 44 (s, 1H), 11. 70 (s, 1H)

実施例 8 3

4 - { 2 - [5 - (8 - メトキシナフタレン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

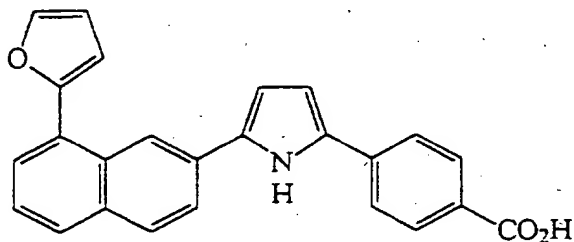
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

4. 01 (s, 3H), 6. 76 (m, 1H), 6. 82 (m, 1H), 6. 97 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$),
 7. 36 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7. 42 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),
 7. 85 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7. 90-7. 96 (m, 5H), 8. 55 (s, 1H),
 11. 69 (s, 1H)

実施例 8 4

4 - { 2 - [5 - (8 - (2 - フリル) ナフタレン - 2 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

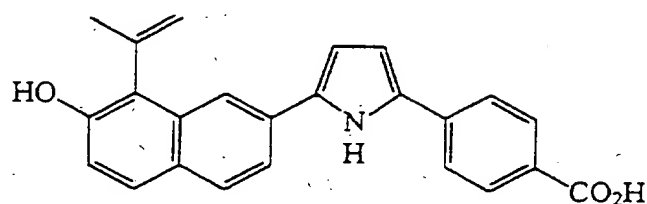
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6. 72 (dd, 1H, $J=2.0, 3.6\text{Hz}$), 6. 75 (dd, 1H, $J=1.6, 3.2\text{Hz}$),
 6. 83 (dd, 1H, $J=2.0, 3.6\text{Hz}$), 7. 05 (d, 1H, $J=3.2\text{Hz}$),

7.50 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.74 (dd, 1H, J=1.2, 7.2Hz),
7.88-7.94 (m, 5H), 8.01 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 11.70 (s, 1H)

実施例 8 5

4 - { 2 - [5 - (7 - ヒドロキシ - 8 - イソプロペニルナフタレン
- 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



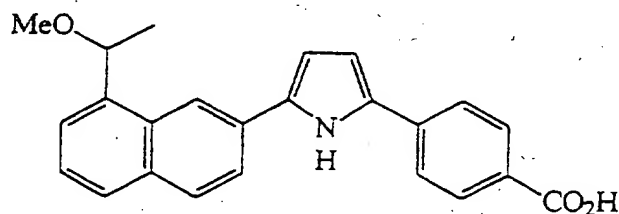
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

2.10 (s, 3H), 4.89 (m, 1H), 5.49 (m, 1H),
6.61 (dd, 1H, J=2.4, 4.0Hz), 6.79 (dd, 1H, J=2.4, 3.6Hz),
7.09 (dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 7.64 (d, 1H, J=9.2Hz),
7.71 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz),
7.92 (d, 2H, J=8.4Hz), 8.01 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.66 (s, 1H)

実施例 8 6

4 - { 2 - [5 - (8 - (1 - メトキシエチル) ナフタレン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



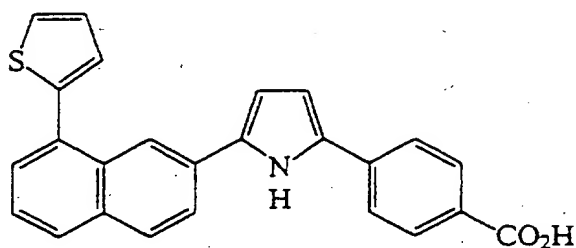
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.50 (d, 3H, $J=6.0\text{Hz}$), 3.24 (s, 3H), 5.32 (q, 1H, $J=6.4\text{Hz}$),
6.82 (s, 2H), 7.45 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$),
7.78 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.89-7.97 (m, 6H), 8.41 (s, 1H),
11.58 (s, 1H)

実施例 8 7

4 - { 2 - [5 - (8 - (2 - チェニル) ナフタレン - 2 - イル) ピロリ
ル] } 安息香酸



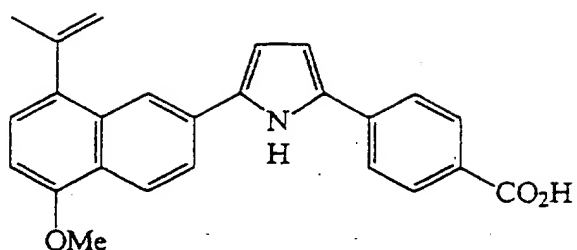
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.62 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.45 (m, 1H),
7.49 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.57 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.73 (m, 1H),
7.85-7.94 (m, 5H), 8.03 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 11.66 (s, 1H)

実施例 8 8

4 - { 2 - [5 - (5 - メトキシ - 8 - イソプロペニルナフタレン -
2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



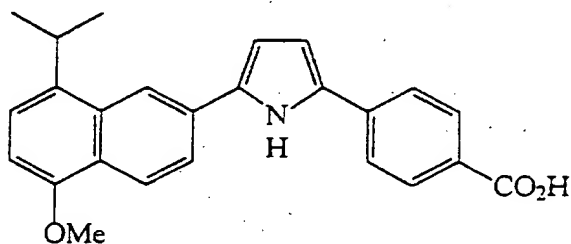
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.20 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.04 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.70 (m, 1H),
6.81 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.24 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),
7.88-7.96 (m, 5H), 8.19 (m, 2H), 11.66 (s, 1H)

実施例 8 9

4 - { 2 - [5 - (5 - メトキシ - 8 - イソプロピルナフタレン - 2 -
- イル) ピロリル] } 安息香酸



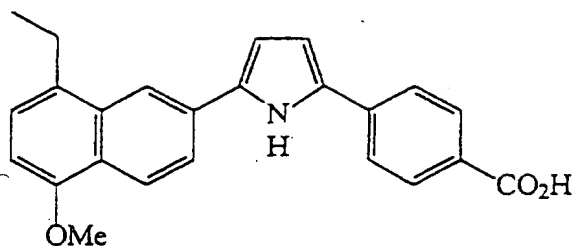
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.33 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.85 (quint, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.93 (s, 3H),
6.82 (s, 2H), 6.86 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.32 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),
7.86-7.96 (m, 5H), 8.16 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.41 (s, 1H),
11.62 (s, 1H)

実施例 9 0

4 - { 2 - [5 - (5 - メトキシ - 8 - エチルナフタレン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

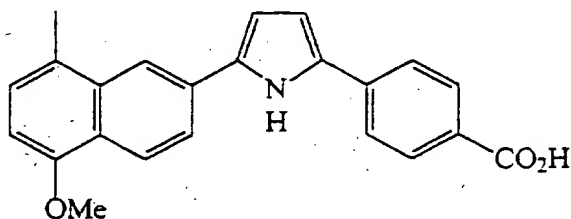
1.31 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.09 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.93 (s, 3H),

6.80-6.84 (m, 3H), 7.25 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.88-7.96 (m, 5H),

8.15 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.33 (s, 1H)

実施例 9 1

4 - { 2 - [5 - (5 - メトキシ - 8 - メチルナフタレン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

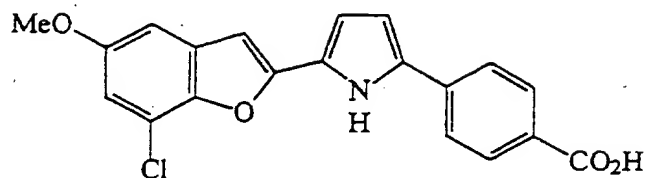
2.63 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.77-6.82 (m, 3H),

7.24 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.86-7.95 (m, 5H), 8.13 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$),

8.28 (s, 1H), 11.62 (s, 1H)

実施例 9 2

4 - { 2 - [5 - (7 - クロロ - 5 - メトキシベンゾフラン - 2 - イ
ル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

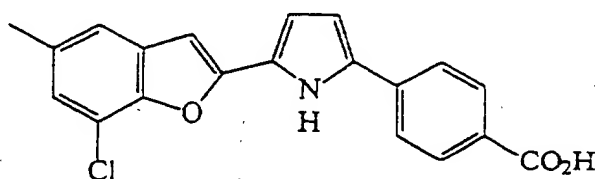
3. 80 (s, 3H), 6. 72-6. 75 (m, 1H), 6. 84-6. 86 (m, 1H),

6. 95 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7. 18 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 7. 22 (s, 1H),

7. 89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7. 95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11. 94 (brs, 1H)

実施例 9 3

4 - { 2 - [5 - (7 - クロロ - 5 - メチルベンゾフラン - 2 - イ
ル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

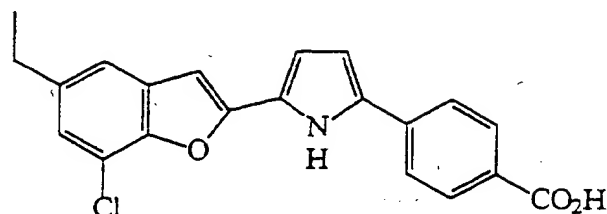
2. 37 (s, 3H), 6. 71-6. 75 (m, 1H), 6. 83-6. 87 (m, 1H),

7. 17 (d, 1H, $J=0.4\text{Hz}$), 7. 21 (s, 1H), 7. 40 (d, 1H, $J=0.4\text{Hz}$),

7. 89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7. 95 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 11. 93 (brs, 1H)

実施例 9 4

4 - { 2 - [5 - (7 - クロロ - 5 - エチルベンゾフラン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



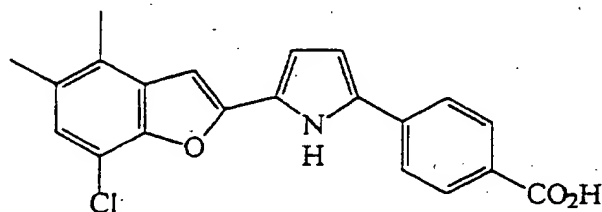
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 22 (d, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 2. 67 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$),
6. 73 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$), 6. 85 (dd, 1H, $J=2.8, 3.2\text{Hz}$),
7. 18-7. 19 (m, 1H), 7. 23 (s, 1H), 7. 43-7. 44 (m, 1H),
7. 89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7. 95 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 11. 93 (brs, 1H)

実施例 9 5

4 - { 2 - [5 - (7 - クロロ - 4 , 5 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



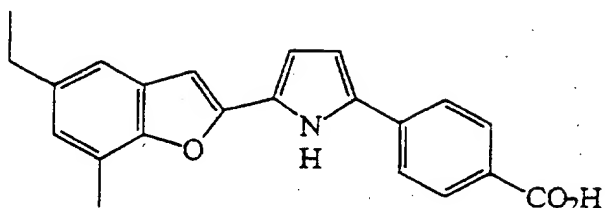
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2. 29 (s, 3H), 2. 36 (s, 3H), 6. 70-6. 74 (m, 1H), 6. 82-6. 86 (m, 1H),
7. 15 (s, 1H), 7. 31 (s, 1H), 7. 89 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),
7. 95 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 11. 91 (brs, 1H)

実施例 9 6

4 - { 2 - [5 - (5 - エチル - 7 - メチルベンゾフラン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 21 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 6. 63 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 6. 67-6. 72 (m, 1H),

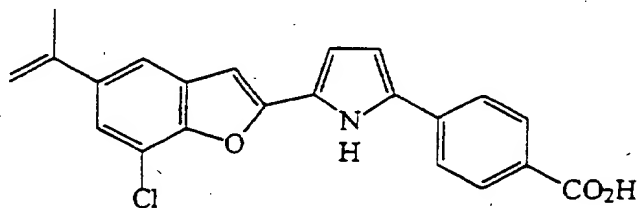
6. 80-6. 85 (m, 1H), 6. 88-6. 93 (m, 1H), 7. 12 (s, 1H),

7. 22-7. 26 (m, 1H), 7. 88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7. 94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

11. 80 (brs, 1H)

実施例 9 7

4 - { 2 - [5 - (7 - クロロ - 5 - イソプロペニルベンゾフラン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2. 16 (s, 3H), 5. 13-5. 14 (m, 1H), 5. 47-5. 48 (m, 1H),

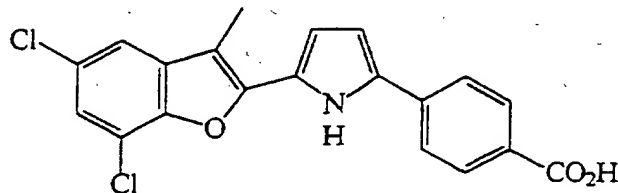
6. 74-6. 78 (m, 1H), 6. 84-6. 88 (m, 1H), 7. 28 (s, 1H),

7. 47 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 7. 73 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$),

7.90 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.8Hz), 11.97 (brs, 1H)

実施例 9 8

4 - { 2 - [5 - (5 , 7 - ジクロロ - 3 - メチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



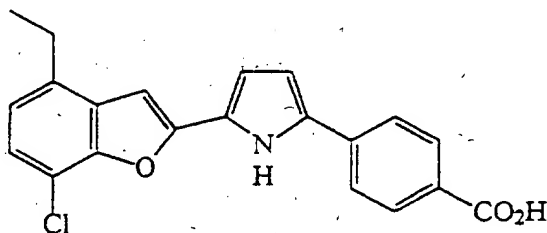
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.35 (s, 3H), 6.66-6.70 (m, 1H), 6.80-6.84 (m, 1H),
7.45-7.49 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 4H),
11.84 (brs, 1H)

実施例 9 9

4 - { 2 - [5 - (7 - クロロ - 4 - エチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

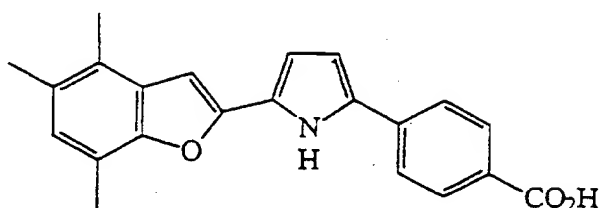
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.28 (t, 3H, J=7.6Hz), 2.83 (q, 2H, J=7.6Hz), 6.74-6.76 (m, 1H),
6.84-6.87 (m, 2H), 7.07 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.0Hz),

7.37 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.4Hz),
11.91 (brs, 1H)

実施例 100

4 - { 2 - [5 - (4, 5, 7 - トリメチルベンゾフラン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

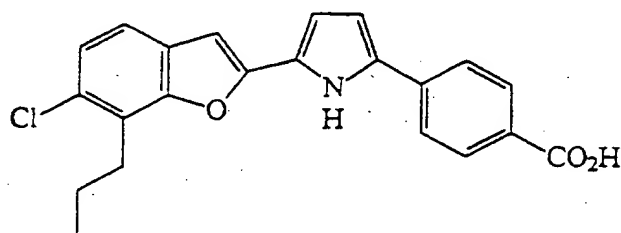
2.26 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.67-6.71 (m, 1H),

6.81-6.85 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.21 (s, 1H),

7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.0Hz), 11.78 (brs, 1H)

実施例 101

4 - { 2 - [5 - (6 - クロロ - 7 - n - プロピルベンゾフラン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

0.96 (t, 3H, J=7.6Hz), 1.64-1.76 (m, 2H), 2.95-3.03 (m, 2H),

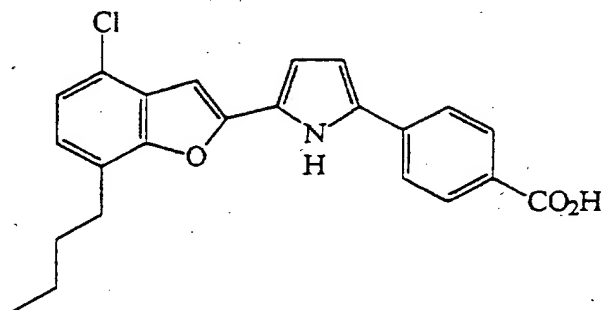
6.73-6.76 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 7.19 (s, 1H),

7.26 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.47 (d, 1H, J=8.8Hz),

7.89 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.96 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.87 (brs, 1H)

実施例 102

4 - { 2 - [5 - (4 - クロロ - 7 - n - ブチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

0.92 (t, 3H, J=7.6Hz), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H),

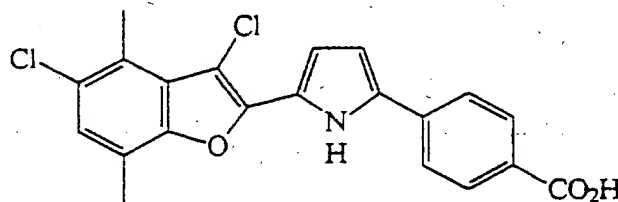
2.84-2.92 (m, 2H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 2H),

7.08 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.28 (s, 1H),

7.88 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.96 (d, 2H, J=8.8Hz), 11.90 (brs, 1H)

実施例 103

4 - { 2 - [5 - (3, 5 - ジクロロ - 4, 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

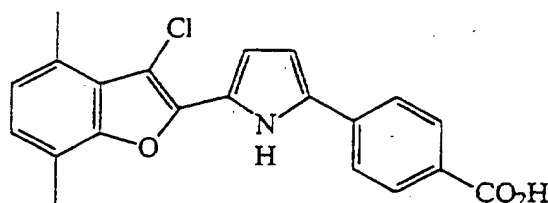
2.53 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 6.93 (dd, 1H, $J=2.4, 4.0\text{Hz}$),

7.01 (dd, 1H, $J=2.4, 4.0\text{Hz}$), 7.27 (s, 1H), 7.95 (s, 4H),

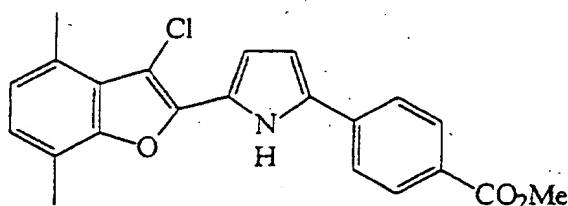
11.94 (brs, 1H)

実施例 104

4 - { 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



(A) 4 - { 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸メチル



4 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸メチル 0.30g を N , N - ジメチルホルムアミド 10ml に溶解し、N - クロロスクシンイミド 0.13g を加え室温で 14 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル 30ml を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた固体をメタノールで洗浄して、0.12g の標記化合物

を淡黄色結晶として得た。

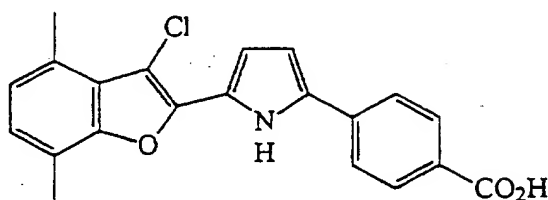
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.50 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.77-6.80 (m, 1H),

6.91 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.98 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.01-7.04 (m, 1H),

7.63 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.08 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 9.23 (brs, 1H)

(B) 4 - { 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

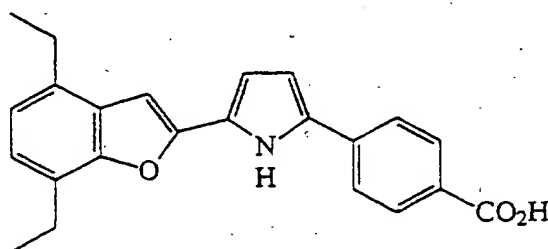
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

2.52 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.95-6.99 (m, 2H),

7.04-7.08 (m, 1H), 7.95 (s, 4H), 11.89 (brs, 1H)

実施例 105

4 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジエチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



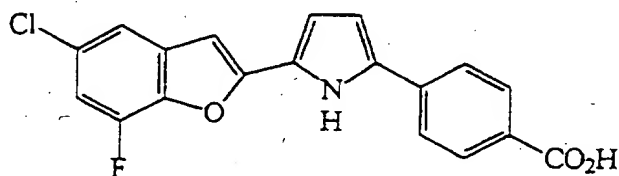
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.27 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.30 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$),
 2.81 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.88 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),
 6.70 (dd, 1H, $J=2.4, 4.0\text{Hz}$), 6.83 (dd, 1H, $J=2.8, 3.6\text{Hz}$),
 6.96 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.01 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.27 (s, 1H),
 7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 11.78 (brs, 1H)

実施例 106

4 - { 2 - [5 - (5 - クロロ - 7 - フルオロベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



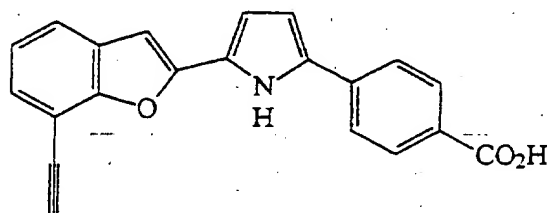
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.75-6.84 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$),
 7.60 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 7.85 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
 7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 12.00 (s, 1H)

実施例 107

4 - { 2 - [5 - (7 - エチニルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



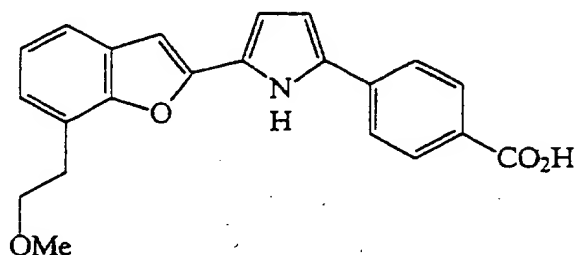
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

4.55 (s, 1H), 6.73 (dd, 1H, $J=2.4, 4.0\text{Hz}$),
6.85 (dd, 1H, $J=2.4, 4.0\text{Hz}$), 7.23 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.26 (s, 1H),
7.36 (dd, 1H, $J=4.2, 8.0\text{Hz}$), 7.69 (dd, 1H, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$),
7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.94 (brs, 1H)

実施例 108

4 - { 2 - [5 - (7 - (2 - メトキシエチル) ベンゾフラン - 2 - イ
ル) ピロリル] } 安息香酸



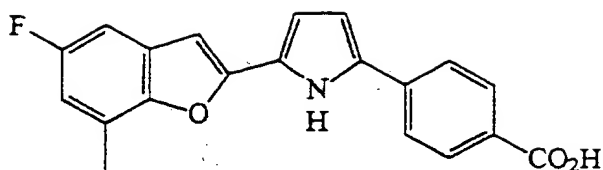
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

3.14 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.27 (s, 3H), 3.70 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$),
6.73 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$), 6.84 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$),
7.11-7.16 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H, $J=2.0, 6.8\text{Hz}$),
7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.85 (s, 1H),
12.83 (brs, 1H)

実施例 109

4 - { 2 - [5 - (5 - フルオロ - 7 - メチルベンゾフラン - 2 - イ
ル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

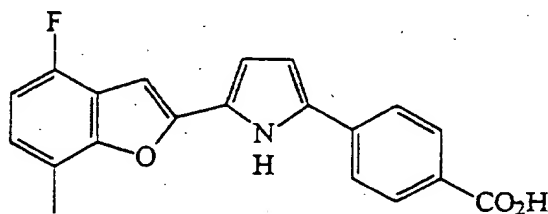
2.43 (s, 3H), 6.75 (brs, 1H), 6.85 (brs, 1H),

6.93 (d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$), 7.19 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$),

7.89 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.95 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 11.90 (s, 1H)

実施例 1 1 0

4 - { 2 - [5 - (4 - フルオロ - 7 - メチルベンゾフラン - 2 - イ
ル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

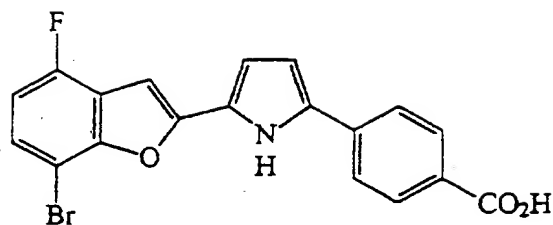
2.42 (s, 3H), 6.72 (brs, 1H), 6.84 (brs, 1H), 7.06 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),

7.19 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H, $J=6.0, 8.0\text{Hz}$), 7.88 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$),

7.94 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 11.85 (brs, 1H)

実施例 1 1 1

4 - (2 - [5 - (7 - ブロモ - 4 - フルオロベンゾフラン - 2 - イ
ル) ピロリル]) 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

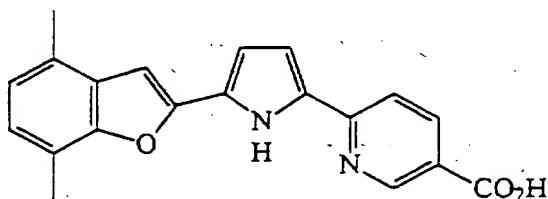
6.78 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$), 6.87 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$),

7.09 (t, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.48 (dd, 1H, $J=4.8, 8.4\text{Hz}$), 7.49 (s, 1H),

7.93 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.96 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 12.20 (brs, 1H)

実施例 1 1 2

2 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } ピリジン - 5 - カルボン酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.72-6.76 (m, 1H),

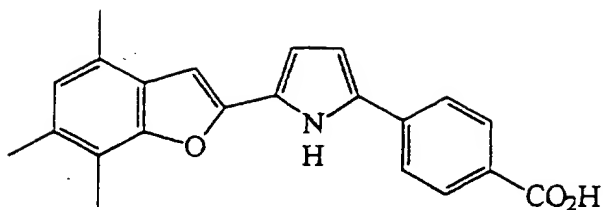
6.92 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.96 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.04-7.09 (m, 1H),

7.51 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 8.20 (dd, 1H, $J=2.4, 7.6\text{Hz}$),

9.02 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 12.26 (brs, 1H)

実施例 1 1 3

4 - { 2 - [5 - (4 , 6 , 7 - トリメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

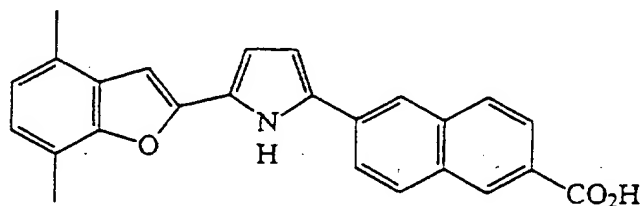
2.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 6.69 (brs, 1H),

6.81-6.84 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.86-7.95 (m, 4H),

11.76 (brs, 1H), 12.82 (brs, 1H)

実施例 1 1 4

6 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリ
ル] } - 2 - ナフトエ酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.73 (brd, 1H, $J=3.6\text{Hz}$),

6.90 (brd, 1H, $J=3.7\text{Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$),

6.96 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.25 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),

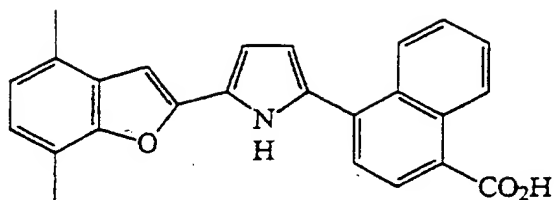
7.97 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.01 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),

8.10 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.35 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 11.88 (brs, 1H)

実施例 1 1 5

4 - { 2 - [5 - (4 , 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリ

ル]] - 1 - ナフトエ酸



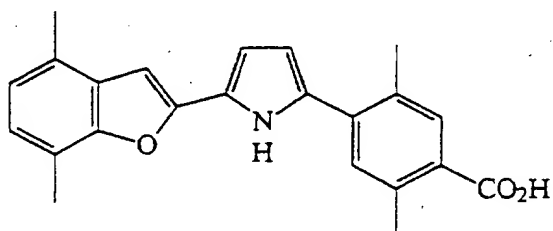
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.58 (t, 1H, $J=3.0\text{Hz}$),
6.81 (t, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 6.93 (ABq, 2H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.18 (s, 1H),
7.58-7.70 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 8.17 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$),
8.40 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 8.77 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$)

実施例 1 1 6

2, 5 - ジメチル - 4 - { 2 - [5 - (4, 7 - ジメチルベンゾフラン - 2 - イル) ピロリル] } 安息香酸



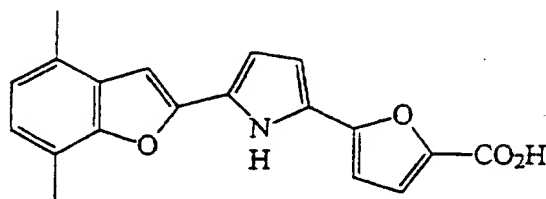
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.41 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.55 (s, 3H),
6.48 (dd, 1H, $J=2.5, 3.0\text{Hz}$), 6.71 (dd, 1H, $J=2.5, 3.0\text{Hz}$),
6.92 (ABq, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.18 (s, 1H), 7.46 (brs, 1H),
7.75 (brs, 1H)

実施例 1 1 7

5- { 2-[5-(4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]} -2-フランカルボン酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

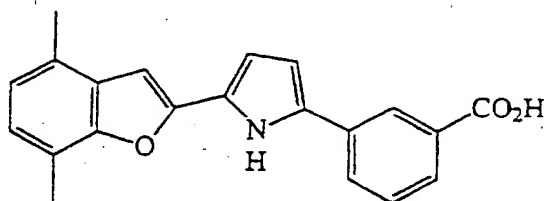
2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 6.58 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$),

6.79 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 6.87-6.96 (m, 3H), 7.01-7.08 (brs, 1H),

7.18 (s, 1H)

実施例 1 1 8

3- { 2-[5-(4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]} 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.49 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 6.70 (dd, 1H, $J=2.5, 3.8\text{Hz}$),

6.74 (dd, 1H, $J=2.5, 3.8\text{Hz}$), 6.83 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$),

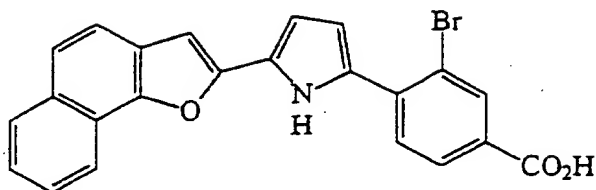
6.97 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.52 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),

7.83 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.96 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 8.28 (s, 1H),

9.03 (brs, 1H)

実施例 1 1 9

3-ブromo-4-{2-[5-(ナフト[1,2-b]フラン-2-イル)ピロリル]}安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.86 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.51 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$),

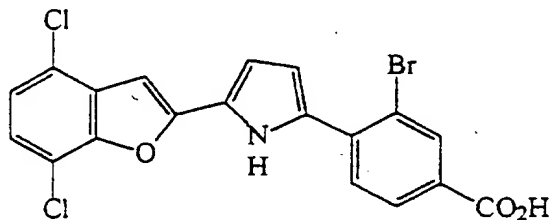
7.65 (t, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.75 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),

7.99 (dd, 1H, $J=1.2, 8.4\text{Hz}$), 8.02 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.19 (s, 1H),

8.32 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 11.98 (brs, 1H)

実施例 1 2 0

3-ブromo-4-{2-[5-(4,7-ジクロロベンゾフラン-2-イル)ピロリル]}安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.80 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 6.83 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$),

7.34 (dd, 1H, $J=1.0, 8.2\text{Hz}$), 7.35 (s, 1H),

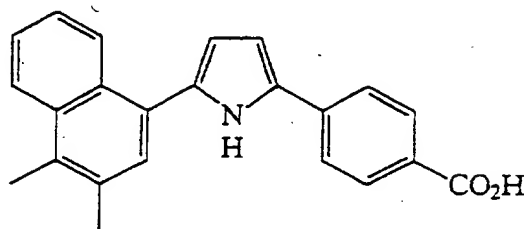
7.37(dd, 1H, $J=0.6, 8.6\text{Hz}$), 7.70(brd, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.94(brd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.16(brs, 1H)

実施例 1 2 1

4 - { 2 - [5 - (3 , 4 - ジメチルナフタレン - 1 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.54(s, 3H), 2.65(s, 3H), 6.57(dd, 1H, $J=2.8, 2.8\text{Hz}$),

6.85(dd, 1H, $J=3.2, 3.2\text{Hz}$), 7.43(s, 1H),

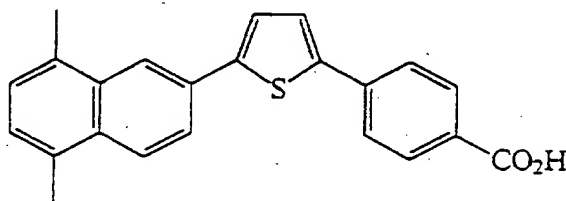
7.47(dd, 1H, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.55(dd, 1H, $J=7.2, 7.2\text{Hz}$),

7.62(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.11(d, 4H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.68(brs, 1H)

実施例 1 2 2

4 - { 2 - [5 - (5 , 8 - ジメチルナフタレン - 2 - イル) チェニル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

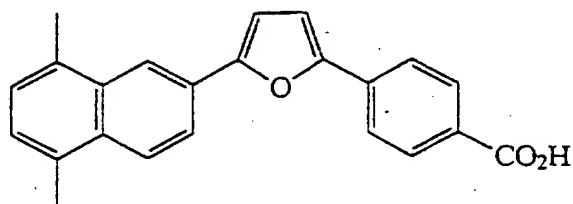
2.61(s, 3H), 2.67(s, 3H), 7.23(d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$),

7.26 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.64 (d, 1H, J=4.0Hz),
 7.70 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.73 (d, 1H, J=3.6Hz),
 7.91 (d, 3H, J=8.4Hz), 8.06 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.21 (s, 1H)

実施例 1 2 3

4 - { 2 - [5 - (5 , 8 - ジメチルナフタレン - 2 - イル) フリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

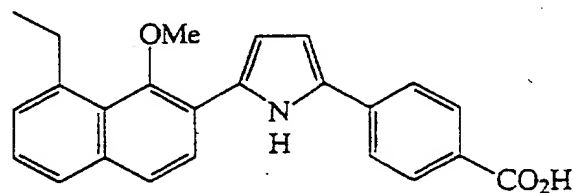
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.61 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 7.24 (d, 1H, J=6.8Hz),
 7.27 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.33 (s, 2H), 7.97 (d, 2H, J=8.4Hz),
 8.01 (d, 3H, J=8.4Hz), 8.07 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.39 (s, 1H)

実施例 1 2 4

4 - { 2 - [5 - (8 - エチル - 1 - メトキシナフタレン - 2 - イル)

ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

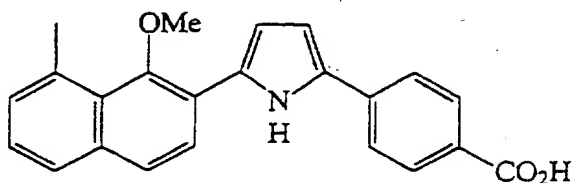
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz) δ ;

1.36 (t, 3H, J=7.2Hz), 3.35 (q, 2H, J=7.6Hz), 3.74 (s, 3H),

6.77-6.81 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.60-7.73 (m, 5H),
8.10-8.20 (m, 2H), 10.34 (brs, 1H)

実施例 1 2 5

4 - { 2 - [5 - (8 - メチル - 1 - メトキシナフタレン - 2 - イル)
ピロリル] } 安息香酸



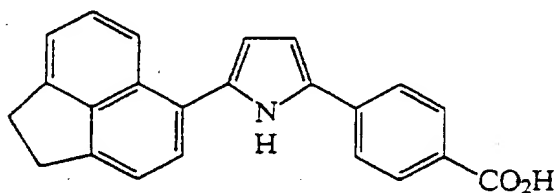
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.97 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H),
7.61-7.72 (m, 5H), 8.14 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 10.33 (brs, 1H)

実施例 1 2 6

4 - { 2 - [5 - (5 - アセナフテニル) ピロリル] } 安息香酸



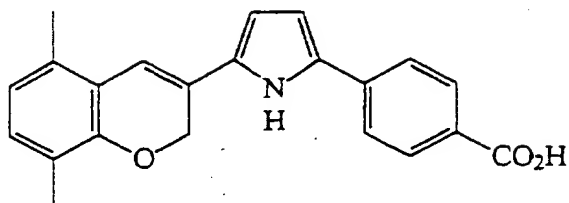
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

3.40-3.48 (m, 4H), 6.64-6.66 (m, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H),
7.33-7.36 (m, 2H), 7.50-7.64 (m, 4H), 8.03 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),
8.09-8.12 (m, 2H), 8.76 (brs, 1H)

実施例 1 2 7

4 - { 2 - [5 - (5 , 8 - ジメチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] } 安息香酸



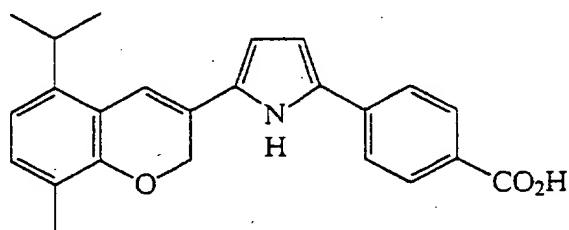
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2. 09 (s, 3H), 2. 34 (s, 3H), 4. 95 (brs, 2H), 6. 45-6. 47 (m, 1H),
6. 67 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 6. 75-6. 77 (m, 1H), 6. 84 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$),
7. 24 (brs, 1H), 7. 85-7. 94 (m, 4H)

実施例 1 2 8

4 - { 2 - [5 - (5 - イソプロピル - 8 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

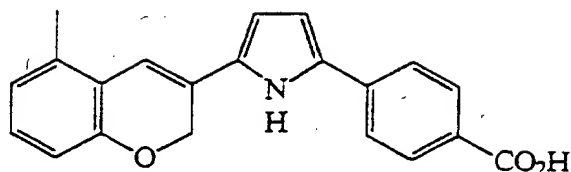
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz) δ ;

1. 30 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$), 3. 28 (hept., 1H, $J=6.8\text{Hz}$),
4. 99 (d, 2H, $J=1.2\text{Hz}$), 6. 39-6. 40 (m, 1H), 6. 71-6. 73 (m, 1H),
6. 81-6. 86 (m, 2H), 6. 99 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7. 64 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
8. 13 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8. 70 (brs, 1H)

実施例 1 2 9

4 - { 2 - [5 - (5 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.14 (s, 3H), 5.04 (brs, 2H), 6.43-6.45 (m, 1H), 6.75-6.77 (m, 1H),

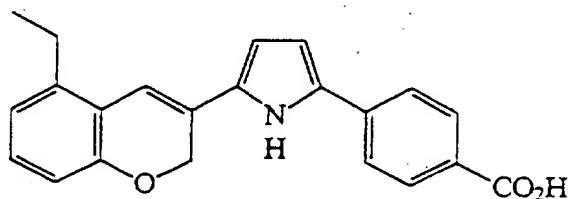
6.81 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.95 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.09 (brs, 1H),

7.86-7.93 (m, 4H), 11.39 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

実施例 1 3 0

4 - { 2 - [5 - (5 - エチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

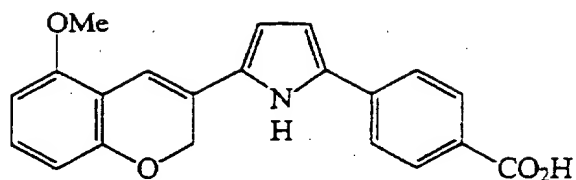
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;1.13 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.48-2.55 (m, 2H), 5.02 (brs, 2H),

6.45 (brs, 1H), 6.75-7.09 (m, 5H), 7.85-7.93 (m, 4H),

11.39 (s, 1H), 12.81 (s, 1H)

実施例 1 3 1

4 - { 2 - [5 - (5 - メトキシ - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

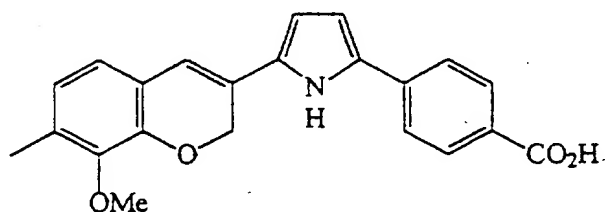
3.91 (s, 3H), 5.00 (brs, 2H), 6.34 (brs, 1H), 6.50-6.55 (m, 2H),

6.70 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H, $J=7.2, 7.2\text{Hz}$),

7.62 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 8.11 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.77 (brs, 1H)

実施例 1 3 2

4 - { 2 - [5 - (8 - メトキシ - 7 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.16 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.01 (brs, 2H), 6.44 (m, 1H),

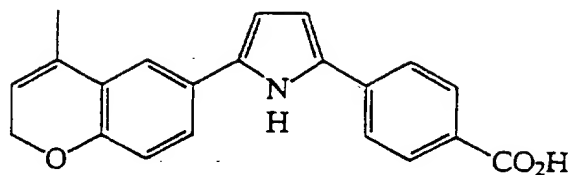
6.70-7.77 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.85-7.93 (m, 4H),

11.38 (brs, 1H), 12.80 (brs, 1H)

実施例 1 3 3

4 - { 2 - [5 - (4 - メチル - 2 H - クロメン - 6 - イル) ピロリル] }

安息香酸

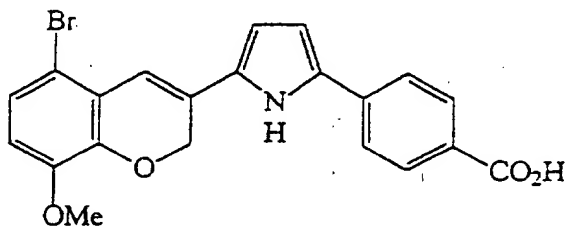


実施例 1 の (D) と同様にして得た。

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;2.10 (d, 3H, $J=1.6\text{Hz}$), 4.79 (q, 2H, $J=1.6\text{Hz}$), 5.65 (m, 1H),6.51 (dd, 1H, $J=2.8, 3.6\text{Hz}$), 6.74 (dd, 1H, $J=2.8, 3.6\text{Hz}$),6.85 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.59 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$),8.10 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.60 (brs, 1H)

実施例 1 3 4

4 - { 2 - [5 - (5 - ブロモ - 8 - メトキシ - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

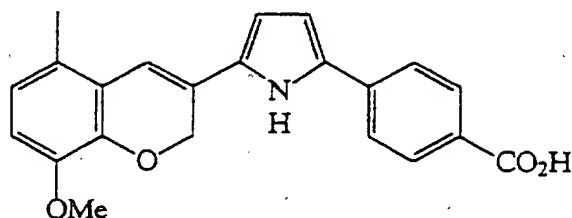
3.75 (s, 3H), 4.97 (brs, 2H), 6.53 (brs, 1H), 6.79-6.82 (m, 2H),

7.14 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.22 (brs, 1H), 7.91 (brs, 4H),

11.65 (brs, 1H), 12.83 (brs, 1H)

実施例 1 3 5

4 - { 2 - [5 - (8 - メトキシ - 5 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] } 安息香酸



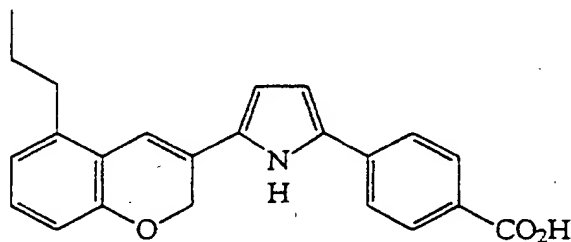
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.37 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.05 (brs, 2H), 6.40 (brs, 1H),
6.71-6.72 (m, 4H), 7.64 (d, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 8.12 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$),
8.68 (brs, 1H)

実施例 1 3 6

4 - { 2 - [5 - (5 - プロピル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

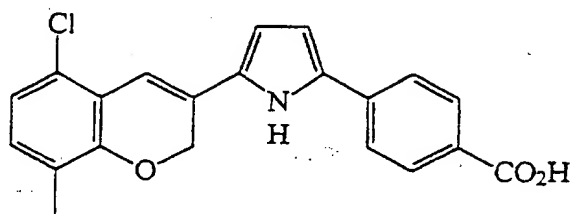
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

0.97 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.63 (tq, 2H, $J=7.2, 7.2\text{Hz}$),
2.59 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 5.04 (s, 2H), 6.36 (dd, 1H, $J=2.4, 2.4\text{Hz}$),

6.62 (brs, 1H), 6.86 (dd, 1H, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 6.94-7.01 (m, 2H),
7.61 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.11 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.63 (brs, 1H)

実施例 1 3 7

4 - { 2 - [5 - (5 - クロロ - 8 - メチル - 2 H - クロメン - 3 -
イル)ピロリル] } 安息香酸



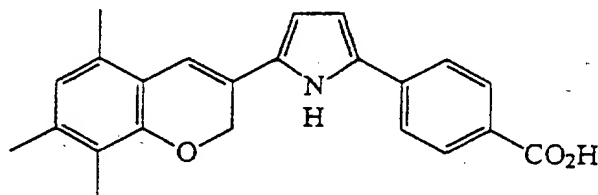
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.19 (s, 3H), 5.05 (d, 2H, $J=1.2\text{Hz}$), 6.41 (dd, 1H, $J=3.6, 3.6\text{Hz}$),
6.71 (dd, 1H, $J=3.6, 3.6\text{Hz}$), 6.90 (brs, 3H), 7.64 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$),
8.11 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.74 (brs, 1H)

実施例 1 3 8

4 - { 2 - [5 - (5, 7, 8 - トリメチル - 2 H - クロメン - 3 -
イル)ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

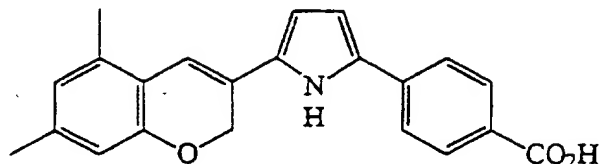
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

2.02 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.91 (s, 2H),
6.43 (brs, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.75 (brs, 1H), 7.23 (s, 1H),

7.85-7.93 (m, 4H), 11.35 (s, 1H), 12.78 (brs, 1H)

実施例 139

4 - { 2 - [5 - (5 , 7 - ジメチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピ
ロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.19 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.90 (s, 2H),

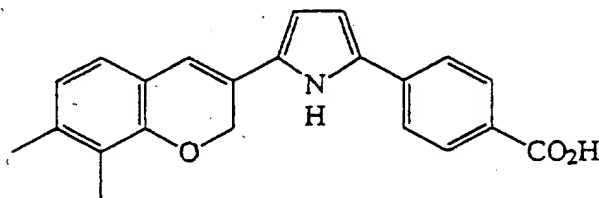
6.43 (dd, 1H, $J=3.2, 3.2\text{Hz}$), 6.49 (brs, 1H), 6.60 (brs, 1H),

6.75 (dd, 1H, $J=3.2, 3.2\text{Hz}$), 7.23 (brs, 1H), 7.86 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.93 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$)

実施例 140

4 - { 2 - [5 - (7 , 8 - ジメチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピ
ロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.07 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.41-6.43 (m, 1H),

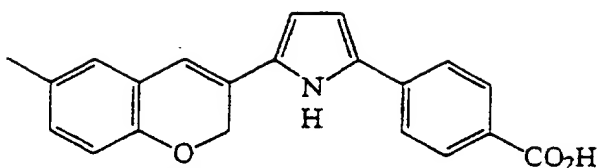
6.72-6.76 (m, 2H), 6.84 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.06 (brs, 1H),

7.86 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$)

実施例 1 4 1

4 - { 2 - [5 - (6 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] }

安息香酸



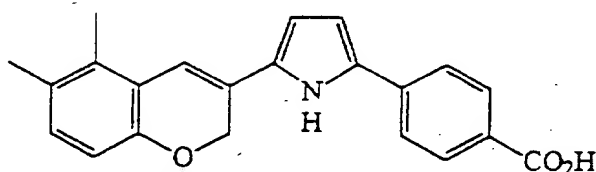
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;2. 22 (s, 3H), 4. 97 (s, 2H), 6. 44 (dd, 1H, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$),6. 70 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 6. 76 (dd, 1H, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$),

6. 87-6. 89 (m, 2H), 7. 06 (s, 1H), 7. 85-7. 93 (m, 4H), 11. 39 (s, 1H),

12. 79 (brs, 1H)

実施例 1 4 2

4 - { 2 - [5 - (5 , 6 - ジメチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピ
ロリル] } 安息香酸

実施例 1 の (D) と同様にして得た。

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2. 10 (s, 3H), 2. 19 (s, 3H), 4. 99 (s, 2H), 6. 44 (s, 1H), 6. 73 (s, 1H),

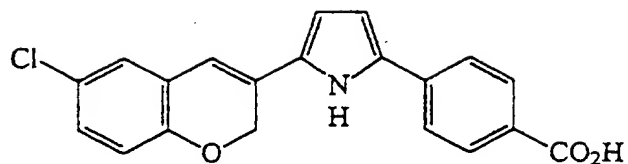
6. 77 (brs, 2H), 7. 04 (s, 1H), 7. 86-7. 93 (m, 4H), 11. 38 (s, 1H),

12. 78 (brs, 1H)

実施例 1 4 3

4 - { 2 - [5 - (6 - クロロ - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] }

安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

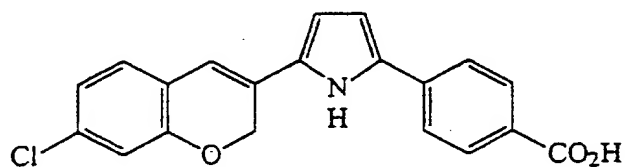
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

5.05 (s, 2H), 6.46-6.52 (m, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H),
 6.83 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.86 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
 7.92 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 11.47 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

実施例 1 4 4

4 - { 2 - [5 - (7 - クロロ - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] }

安息香酸



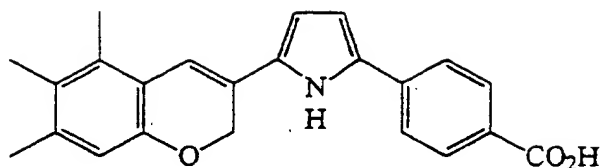
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

5.06 (s, 2H), 6.47 (dd, 1H, $J=2.4, 3.2\text{Hz}$),
 6.77 (dd, 1H, $J=2.4, 3.2\text{Hz}$), 6.91 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$),
 6.96 (dd, 1H, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 7.10 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$),
 7.10 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.92 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$),
 11.44 (s, 1H), 12.81 (brs, 1H)

実施例 1 4 5

4 - { 2 - [5 - (5 , 6 , - 7 - トリメチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] } 安息香酸



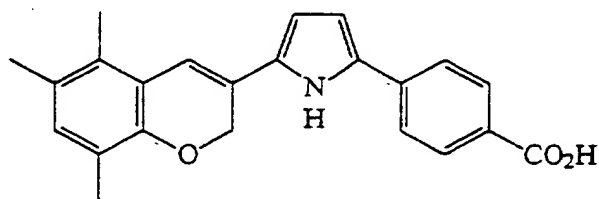
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.08 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.83 (s, 2H),
6.43 (dd, 1H, $J=2.8, 2.8\text{Hz}$), 6.53 (s, 1H),
6.75 (dd, 1H, $J=3.2, 3.2\text{Hz}$), 7.86 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.93 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 11.36 (s, 1H), 12.78 (brs, 1H)

実施例 1 4 6

4 - { 2 - [5 - (5 , 6 , 8 - トリメチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] } 安息香酸



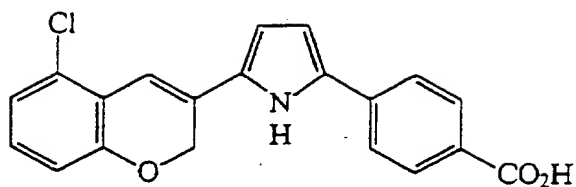
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.07 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.88 (s, 2H),
6.46 (dd, 1H, $J=2.4, 2.4\text{Hz}$), 6.75-6.77 (m, 2H), 7.33 (s, 1H),
7.87 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.39 (s, 1H),
12.78 (brs, 1H)

実施例 1 4 7

4 - { 2 - [5 - (5 - クロロ - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] }
安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

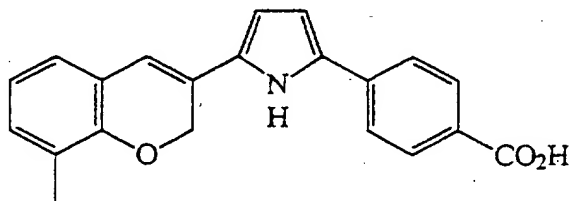
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

5.04 (brs, 2H), 6.54 (dd, 1H, $J=2.8, 2.8\text{Hz}$),
 6.29 (dd, 1H, $J=2.8, 2.8\text{Hz}$), 6.82 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),
 7.02-7.10 (m, 2H), 7.37 (brs, 1H), 7.90-7.95 (m, 4H),
 11.63 (s, 1H), 12.81 (brs, 1H)

実施例 148

4 - { 2 - [5 - (8 - メチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] }

安息香酸



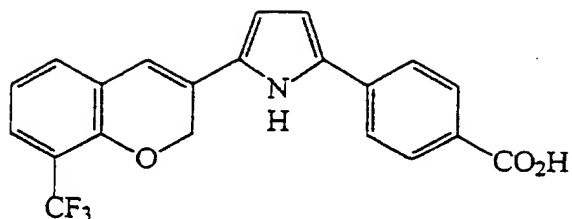
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400MHz) δ ;

2.13 (brs, 2H), 5.03 (brs, 2H), 6.43-6.45 (m, 1H),
 6.75-6.77 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H, $J=7.2, 7.2\text{Hz}$), 6.92-6.96 (m, 2H),
 7.08 (brs, 1H), 7.85-7.93 (m, 4H)

実施例 149

4 - { 2 - [5 - (8 - トリフルオロメチル - 2 H - クロメン - 3 - イル) ピロリル] } 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

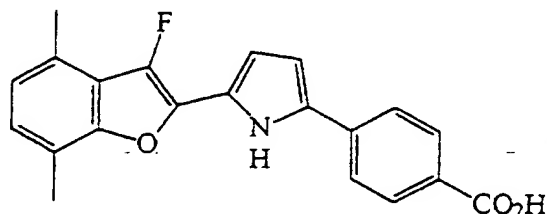
5.17 (s, 2H), 6.53 (brs, 1H), 6.79 (brs, 1H),

7.07 (dd, 1H, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 7.16 (s, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H),

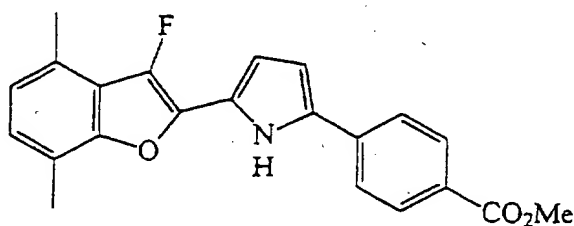
7.86-7.94 (m, 4H), 11.49 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

実施例 150

4-[2-{5-(3-フルオロ-4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



(A) 4-{2-[5-(3-フルオロ-4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]}安息香酸メチル



4-{2-[5-(4, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル]}安息香酸メチル 0.20g を無水テトラヒドロフラン 5ml に溶解し、
N-フルオロ-3, 5-ジクロロピリジニウムトリフレート 0.20g を

加え室温で30分間攪拌した。反応溶液を冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル50mlを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後濾液を濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0.05gの標記化合物を淡黄色結晶として得た。

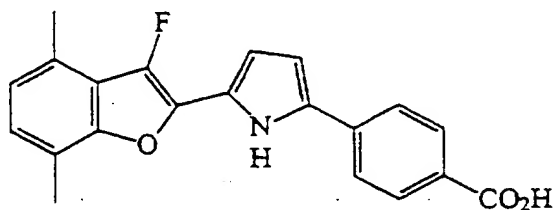
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.48 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.75-6.79 (m, 2H),

6.92 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.99 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$),

7.62 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.07 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.92 (brs, 1H)

(B) 4-[2-{5-(3-フルオロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例1の(D)と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

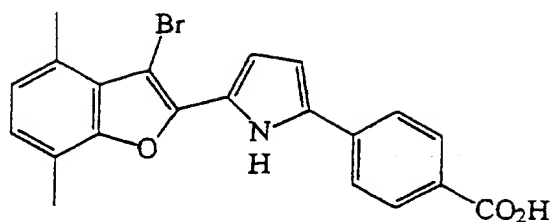
2.45 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H),

6.98 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.06 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.93 (s, 4H),

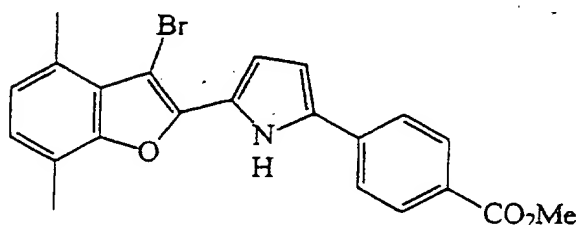
11.87 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

実施例151

4-[2-{5-(3-ブロモ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



(A) 4- { 2- [5- (3- ブロモ- 4, 7- ジメチルベンゾフラン- 2- イル) ピロリル] } 安息香酸メチル

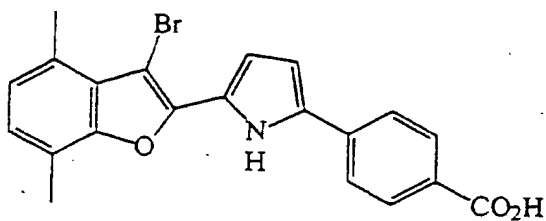


N-クロロスクシンイミドの替わりにN-ブロモスクシンイミドを用い、3-クロロ体と同様にして製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

2.50 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.77-6.80 (m, 1H),
6.91 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.98 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.11-7.14 (m, 1H),
7.63 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.08 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 9.38 (brs, 1H)

(B) 4- [2- { 5- (3- ブロモ- 4, 7- ジメチルベンゾフラン- 2- イル) ピロリル }] 安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

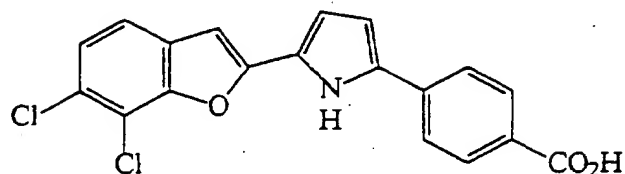
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

2.50 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 6.88-6.91 (m, 1H),

6.96 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.92 (s, 4H),
11.86 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

実施例 1 5 2

4-[2-{5-(6, 7-ジクロロベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



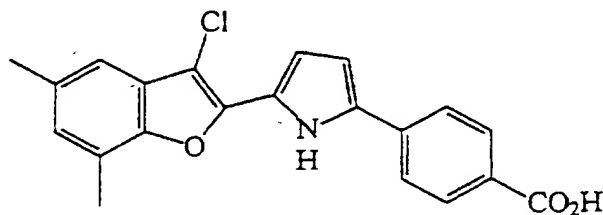
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.76-6.79 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.30 (s, 1H),
7.47 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.64 (d, 1H, J=8.4Hz),
7.89 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.96 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.98 (s, 1H),
12.85 (brs, 1H)

実施例 1 5 3

4-[2-{5-(3-クロロ-5, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

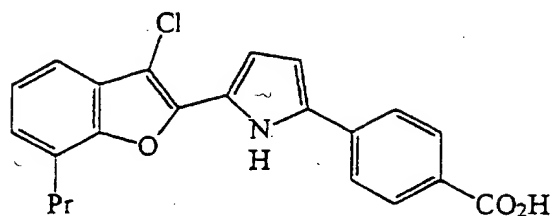
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.37 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 6.90-6.97 (m, 2H), 7.02 (brs, 1H),

7.16 (brs, 1H), 7.94 (s, 4H), 11.91 (s, 1H), 12.85 (brs, 1H)

実施例 154

4-[2-{5-(3-クロロ-7-プロピルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



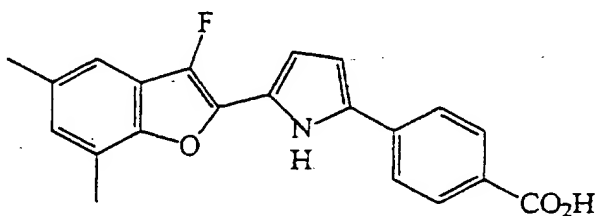
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

0.95 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.94 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),
6.91-6.94 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$),
7.29 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.38 (dd, 1H, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$), 7.93 (s, 4H),
11.90 (s, 1H), 12.89 (brs, 1H)

実施例 155

4-[2-{5-(3-フルオロ-5, 7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

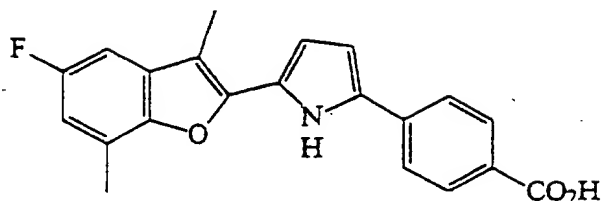
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.35 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H),
7.00 (brs, 1H), 7.22 (brs, 1H), 7.89 (s, 4H), 11.86 (s, 1H),

12.83 (brs, 1H)

実施例 1 5 6

4-[2-(5-(5-フルオロ-3,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル)]安息香酸



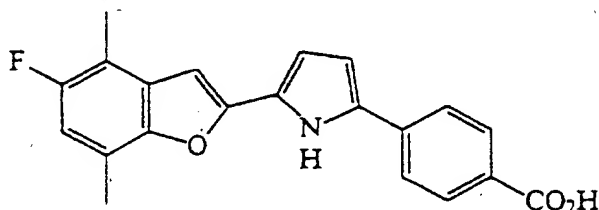
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

2.33 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 6.64-6.67 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 1H),
6.95 (dd, 1H, J=2.0, 10.4Hz), 7.22 (dd, 1H, J=2.0, 10.4Hz),
7.93 (s, 4H), 11.73 (s, 1H), 12.84 (brs, 1H)

実施例 1 5 7

4-[2-(5-(5-フルオロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル)]安息香酸



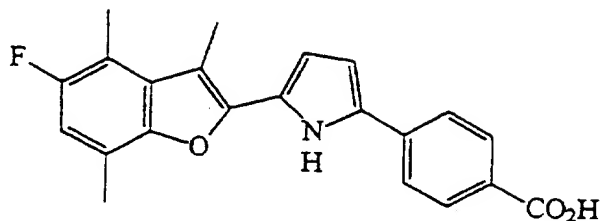
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ ;

2.34 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.71-6.74 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H),
6.90 (d, 1H, J=10.8Hz), 7.26 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J=8.4Hz),
7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 11.84 (s, 1H), 12.83 (brs, 1H)

実施例 1 5 8

4-[2-(5-(5-フルオロ-3,4,7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル)]安息香酸



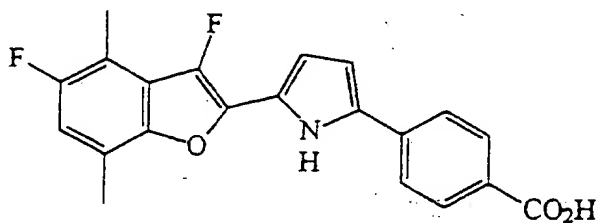
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.48 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H),
6.92 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$), 7.92 (s, 4H), 11.72 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

実施例 1 5 9

4-[2-(5-(3,5-ジフルオロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル)]安息香酸



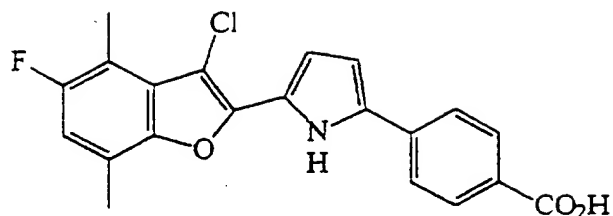
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 6.65-6.68 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H),
7.03 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$), 7.93 (s, 4H), 11.91 (s, 1H), 12.85 (brs, 1H)

実施例 1 6 0

4-[2-(5-(3-クロロ-5-フルオロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル)]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

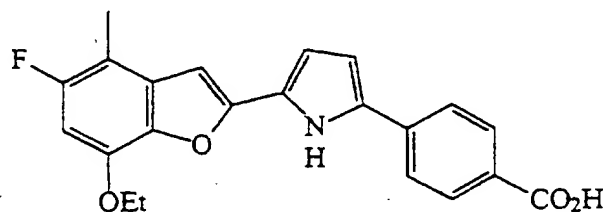
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.48 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 6.91-6.94 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H),

7.04 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$), 7.95 (s, 4H), 11.92 (s, 1H), 12.86 (brs, 1H)

実施例 161

4-[2-{5-(7-エトキシ-5-フルオロ-4-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.38 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.29 (s, 3H), 4.20 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),

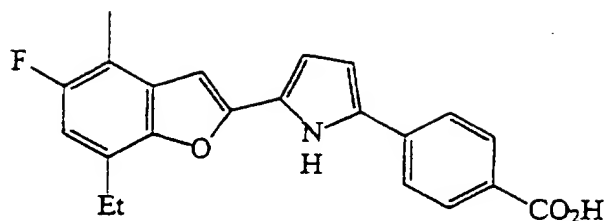
6.69-6.72 (m, 1H), 6.77 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$), 6.81-6.84 (m, 1H),

7.26 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

11.88 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

実施例 162

4-[2-{5-(7-エチル-5-フルオロ-4-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



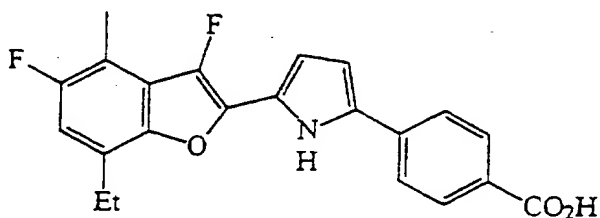
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 27 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2. 34 (s, 3H), 2. 85 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),
6. 71-6. 74 (m, 1H), 6. 83-6. 86 (m, 1H), 6. 91 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$),
7. 88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7. 95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11. 83 (s, 1H),
12. 86 (brs, 1H)

実施例 1 6 3

4-[2-{5-(7-エチル-3, 5-ジフルオロ-4-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



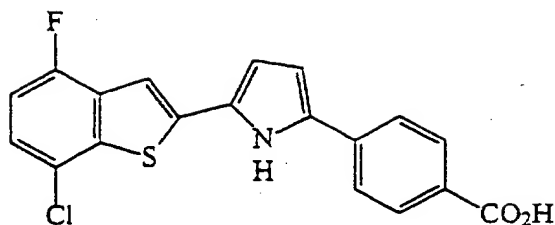
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1. 28 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2. 43 (s, 3H), 2. 90 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),
6. 65-6. 68 (m, 1H), 6. 86-6. 89 (m, 1H), 7. 04 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$),
7. 85-7. 96 (m, 4H), 11. 87 (s, 1H), 12. 85 (brs, 1H)

実施例 1 6 4

4-[2-{5-(7-クロロ-4-フルオロベンジチオフェン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

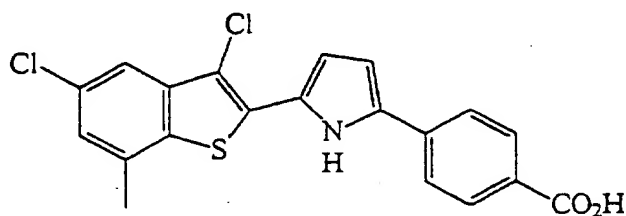
6.71-6.74 (m, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 7.27 (t, 1H, $J=8.8\text{Hz}$),

7.42 (dd, 1H, $J=4.4, 8.8\text{Hz}$), 7.90 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.40 (s, 1H), 12.81 (brs, 1H)

実施例 1 6 5

4-[2-(5-(3, 5-ジクロロ-7-メチルベンゾチオフェン-2-イル)ピロリル)]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

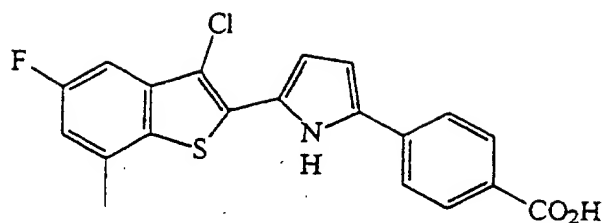
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.52 (s, 3H), 6.87-6.94 (m, 2H), 7.38 (brs, 1H), 7.61 (brs, 1H),

7.90 (s, 4H), 11.81 (s, 1H), 12.85 (brs, 1H)

実施例 1 6 6

4-[2-(5-(3-クロロ-5-フルオロ-7-メチルベンゾチオフェン-2-イル)ピロリル)]安息香酸



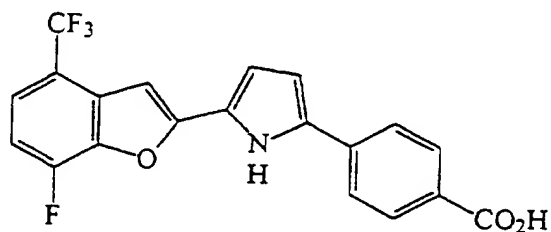
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.53 (s, 3H), 6.88-6.94 (m, 4H), 7.24 (dd, 1H, $J=2.4, 9.6\text{Hz}$),
7.40 (dd, 1H, $J=2.4, 9.6\text{Hz}$), 7.93 (s, 4H), 11.80 (s, 1H),
12.87 (brs, 1H)

実施例 1 6 7

4-[2-{5-(7-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



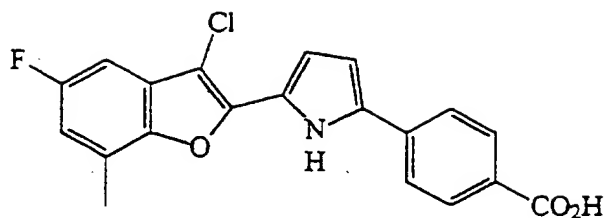
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

6.87-6.92 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H, $J=10.0, 10.4\text{Hz}$), 7.53 (brs, 1H),
7.62 (dd, 1H, $J=3.6, 8.8\text{Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$),
7.96 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$)

実施例 1 6 8

4-[2-{5-(3-クロロ-5-フルオロ-7-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



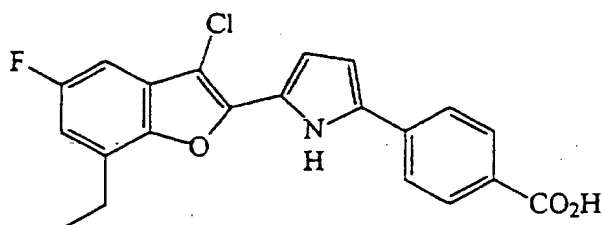
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.57(s, 3H), 6.91-6.94(m, 1H), 6.96-7.02(m, 1H),
7.09(dd, 1H, $J=2.7, 11.0\text{Hz}$), 7.17(dd, 1H, $J=2.3, 8.0\text{Hz}$),
7.95(brs, 4H), 12.0(s, 1H)

実施例 169

4-[2-{5-(3-クロロ-7-エチル-5-フルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



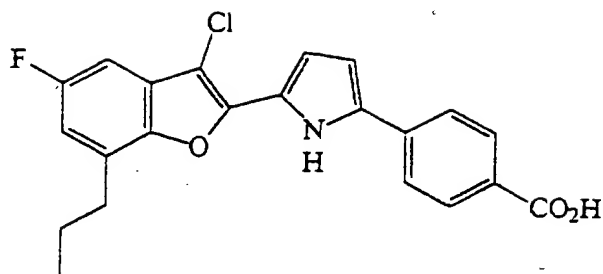
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.30(t, 3H, $J=8.0\text{Hz}$), 3.00(q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.90-6.93(m, 1H),
6.98-7.00(m, 1H), 7.12(dd, 1H, $J=2.9, 10.4\text{Hz}$),
7.18(dd, 1H, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.93(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$),
7.96(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 11.96(brs, 1H)

実施例 170

4-[2-{5-(3-クロロ-5-フルオロ-7-プロピルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



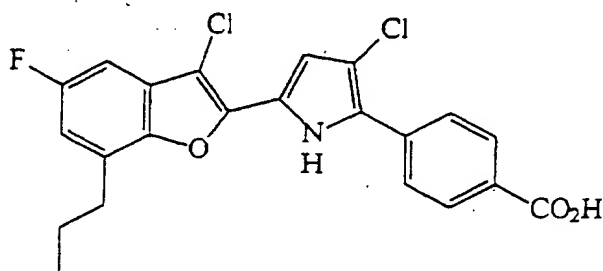
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

0.96 (t, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.96 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$),
 6.90-6.93 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H),
 7.10 (dd, 1H, $J=2.0, 10.4\text{Hz}$), 7.18 (dd, 1H, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$),
 7.92 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.88 (brs, 1H)

実施例 171

4-[2-(5-(3-クロロ-5-フルオロ-7-プロピルベンゾフラン-2-イル)-3-クロロピロリル)]安息香酸



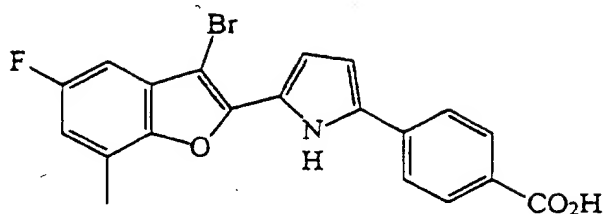
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

0.94 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.73-1.80 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H),
 7.01 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$), 7.13 (dd, 1H, $J=2.6, 10.4\text{Hz}$),
 7.22 (dd, 1H, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
 8.05 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$)

実施例 1 7 2

4-[2-{5-(3-ブロモ-5-フルオロ-7-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

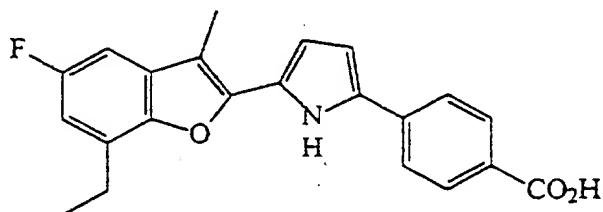
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.58 (s, 3H), 6.92-6.94 (m, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.95 (brs, 4H),

12.00 (s, 1H)

実施例 1 7 3

4-[2-{5-(7-エチル-5-フルオロ-3-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.31 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.33 (s, 3H), 2.97 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$),

6.64-6.66 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H),

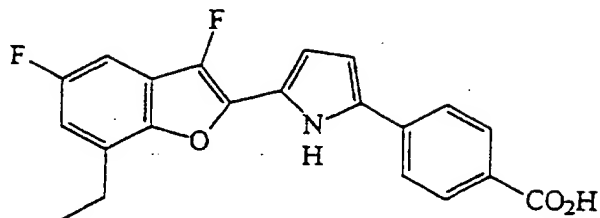
6.97 (dd, 1H, $J=2.4, 10.0\text{Hz}$), 7.22 (dd, 1H, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$),

7.91 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.73 (s, 1H),

12.82 (brs, 1H)

実施例 174

4-[2-{5-(3, 5-ジフルオロ-7-エチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



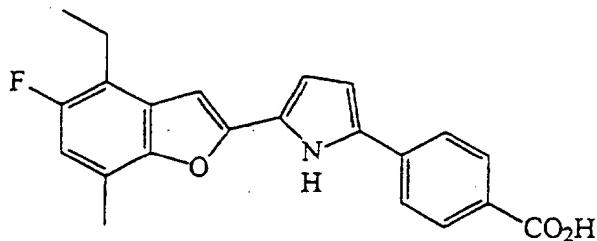
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.32 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.96 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.68-6.71 (m, 1H),
6.91 (dd, 1H, $J=2.4, 3.6\text{Hz}$), 7.10 (dd, 1H, $J=2.4, 10.4\text{Hz}$),
7.30 (dd, 1H, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$), 7.94 (brs, 4H), 11.95 (s, 1H),
12.86 (brs, 1H)

実施例 175

4-[2-{5-(4-エチル-5-フルオロ-7-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

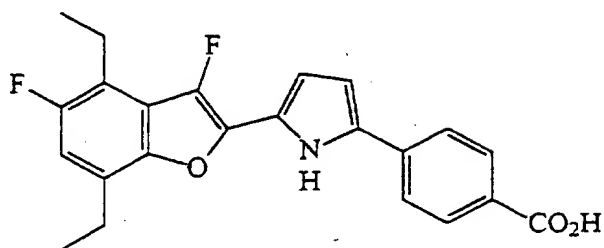
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.23 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.46 (s, 3H), 2.79 (q, 4H, $J=7.6\text{Hz}$),
6.72-6.75 (m, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$),

7.30 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
11.84 (brs, 1H)

実施例 176

4-[2-{5-(4,7-ジエチル-3,5-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



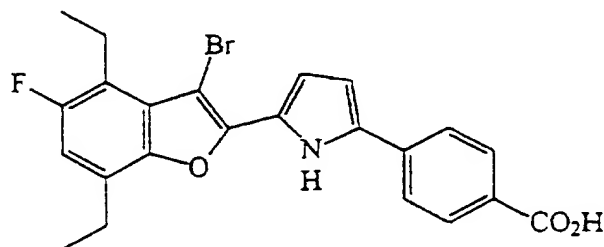
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.23 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.30 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.82-2.88 (m, 2H),
2.92 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.67-6.70 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H),
7.05 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$), 7.94 (s, 4H), 11.90 (brs, 1H)

実施例 177

4-[2-{5-(3-ブロモ-4,7-ジエチル-5-フルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



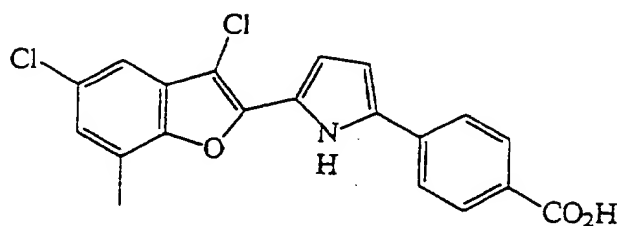
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

1.22 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.30 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$),
 2.97 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.03-3.10 (m, 2H), 6.90-6.92 (m, 1H),
 7.07 (d, 1H, $J=11.2\text{Hz}$), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
 7.96 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.90 (brs, 1H)

実施例 178

4-[2-{5-(3, 5-ジクロロ-7-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



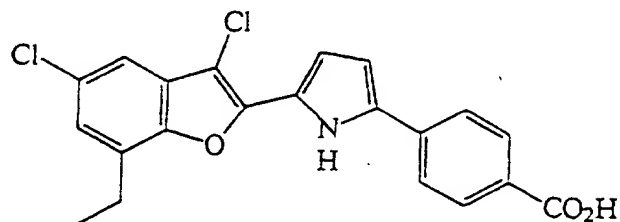
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ;

2.58 (s, 3H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H),
 7.27-7.29 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.96 (s, 4H), 12.00 (s, 1H)

実施例 179

4-[2-{5-(3, 5-ジクロロ-7-エチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



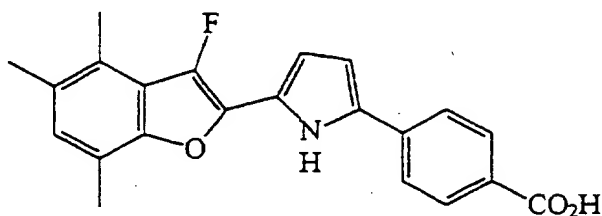
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.33 (t, 3H, $J=7.7\text{Hz}$), 3.00 (q, 2H, $J=7.7\text{Hz}$),
6.94 (dd, 1H, $J=2.8, 4.0\text{Hz}$), 7.01 (dd, 1H, $J=2.0, 3.6\text{Hz}$),
7.29 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.42 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$), 7.96 (s, 4H),
11.99 (brs, 1H)

実施例 180

4-[2-(5-(3-フルオロ-4,5,7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル)]安息香酸



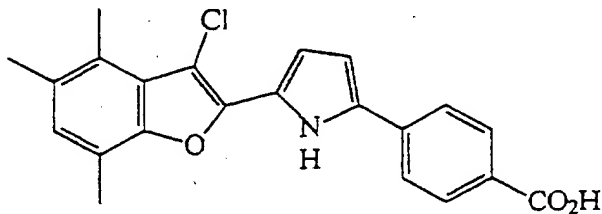
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.26 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 6.61-6.65 (m, 1H),
6.88-6.90 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.93 (s, 4H), 11.84 (brs, 1H)

実施例 181

4-[2-(5-(3-クロロ-4,5,7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル)]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

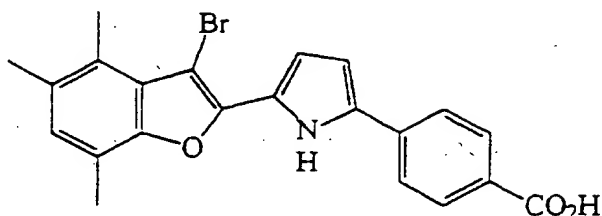
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ ;

2.27 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 6.89-6.92 (m, 1H),

6.94-6.97 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.94 (s, 4H), 11.85 (brs, 1H)

実施例 182

4-[2-{5-(3-ブロモ-4,5,7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

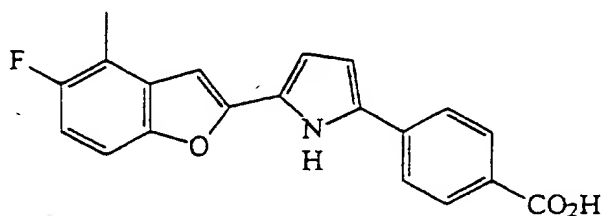
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ ;

2.27 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 6.88-6.91 (m, 1H),

6.98-7.00 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.94 (s, 4H), 11.85 (brs, 1H)

実施例 183

4-[2-{5-(5-フルオロ-4-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ ;

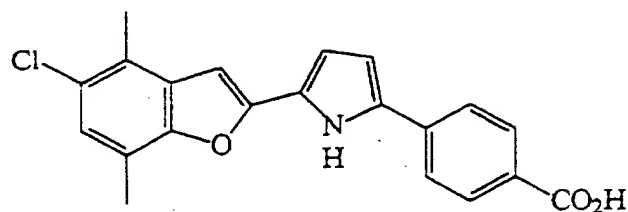
2.40 (s, 3H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H),

7.04 (dd, 1H, $J=9.2, 9.6\text{Hz}$), 7.29 (s, 1H),

7.39 (dd, 1H, $J=3.6, 8.4\text{Hz}$), 7.90 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.93 (brs, 1H)

実施例 184

4-[2-{5-(5-クロロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



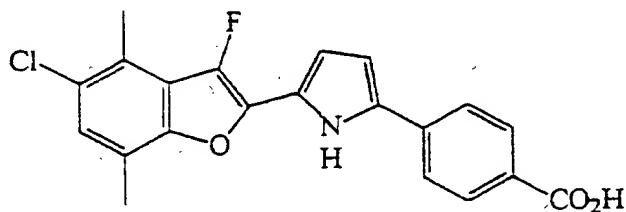
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

3.24 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H),
7.12 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.88-7.90 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$),
7.94-7.96 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 11.59 (brs, 1H)

実施例 185

4-[2-{5-(5-クロロ-3-フルオロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



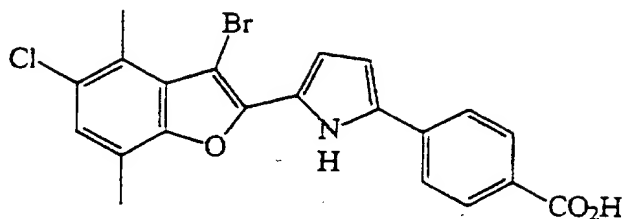
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.49 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 6.68-6.69 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H),
7.26 (s, 1H), 7.94 (s, 4H), 11.59 (brs, 1H)

実施例 186

4-[2-{5-(3-ブromo-5-クロロ-4,7-ジメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



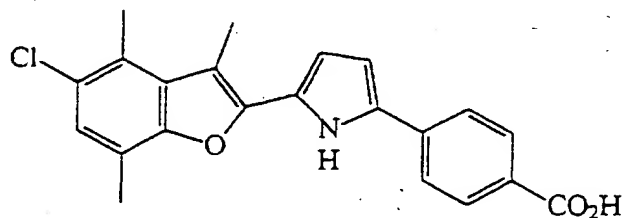
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.53 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 6.91-6.92 (m, 1H), 7.10-7.11 (m, 1H),
7.27 (s, 1H), 7.95 (s, 4H), 11.59 (brs, 1H)

実施例 187

4-[2-{5-(5-クロロ-3,4,7-トリメチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

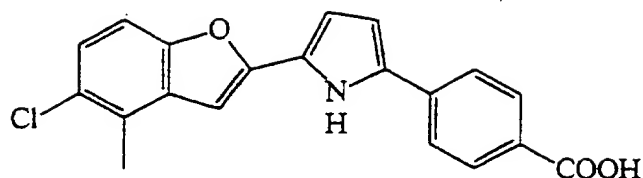
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

2.52 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 6.61-6.62 (m, 1H),
6.86-6.88 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.89-7.91 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$),
7.92-7.94 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 11.56 (brs, 1H)

実施例 188

4-[2-{5-(5-クロロ-4-メチルベンゾフラン-2-イル)}

ピロリル)] 安息香酸



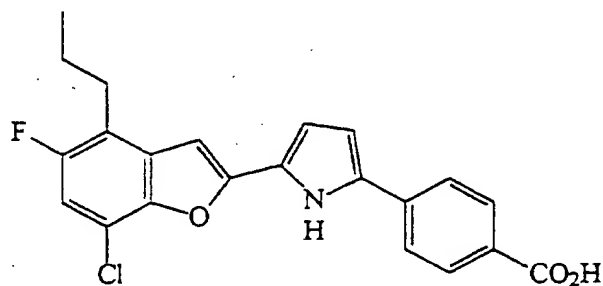
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ;

2.48 (s, 3H), 6.75-6.76 (m, 1H), 6.84-6.86 (m, 1H),
7.12 (d, 1H, $J=1.2\text{Hz}$), 7.17 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$),
7.88-7.96 (m, 4H), 11.90 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)

実施例 189

4-[2-{5-(7-クロロ-5-フルオロ-4-プロピルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}] 安息香酸



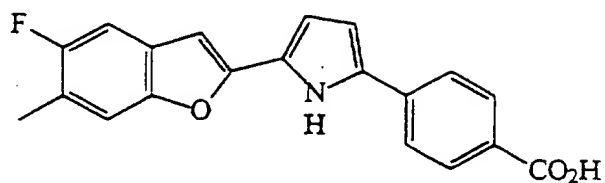
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ ;

0.94 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.66 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$),
2.78 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H),
7.29 (d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$), 7.41 (s, 1H), 7.87 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.91 (brs, 1H)

実施例 190

4-[2-{5-(5-フルオロ-6-メチルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

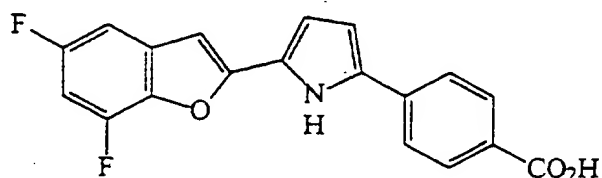
2.31 (s, 3H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 7.15 (s, 1H),

7.40 (d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$), 7.47 (d, 1H, $J=6.4\text{Hz}$),

7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.90 (brs, 1H)

実施例 191

4-[2-{5-(5, 7-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

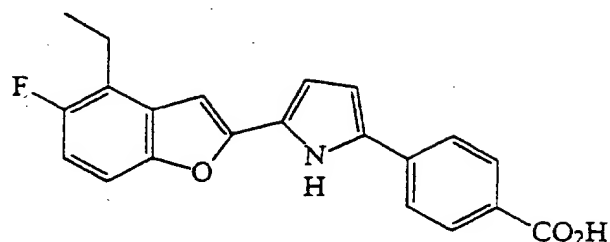
6.78-6.81 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H),

7.29 (d, 1H, $J=3.2\text{Hz}$), 7.37 (dd, 1H; $J=2.4, 8.4\text{Hz}$),

7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.95 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 12.02 (brs, 1H)

実施例 192

4-[2-{5-(4-エチル-5-フルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



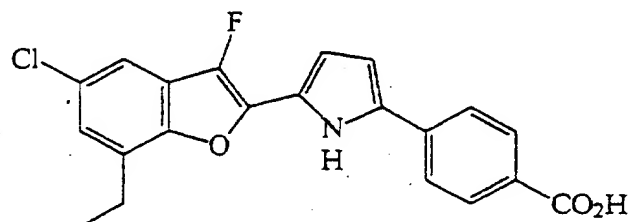
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.25 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.80-2.88 (m, 2H), 6.72-6.75 (m, 1H),
6.83-6.86 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 7.33 (s, 1H),
7.38-7.42 (m, 1H), 7.89 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.95 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$),
11.91 (brs, 1H)

実施例 193

4-[2-{5-(5-クロロ-7-エチル-3-フルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

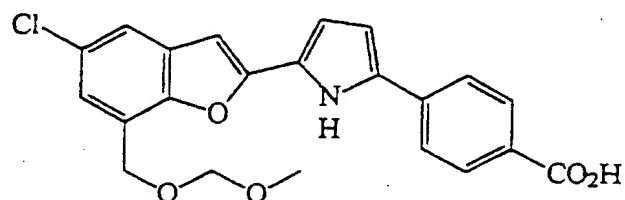
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.32 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.69 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.69-6.72 (m, 1H),
6.90-6.93 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H),

7.90-7.96 (m, 4H), 11.95 (brs, 1H)

実施例 194

4-[2-{5-(5-クロロ-7-メチルメチレンジオキシメチル
ベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

3.36 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.74-6.75 (m, 1H),

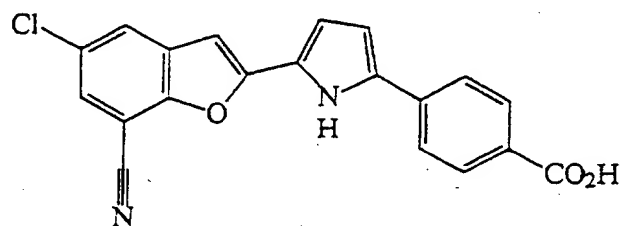
6.85-6.87 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),

7.69 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.95 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.93 (brs, 1H)

実施例 195

4-[2-{5-(5-クロロ-7-ニトリルベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

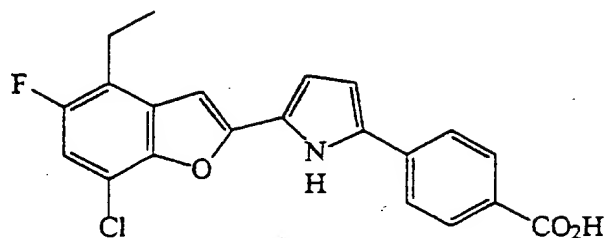
6.87-6.88 (m, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.64 (s, 1H),

7.89 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.92 (s, 1H), 8.00 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),

12.09 (brs, 1H)

実施例 196

4-[2-{5-(7-クロロ-4-エチル-5-フルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.22 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.81 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.76-6.79 (m, 1H),

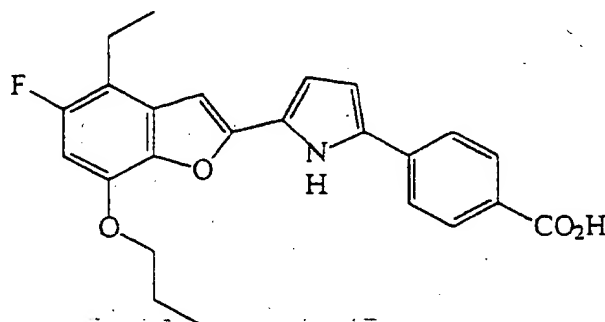
6.86-6.89 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, $J=10.0\text{Hz}$), 7.42 (s, 1H),

7.90 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.96 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.96 (s, 1H),

12.84 (brs, 1H)

実施例 197

4-[2-{5-(4-エチル-5-フルオロ-7-プロポキシベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



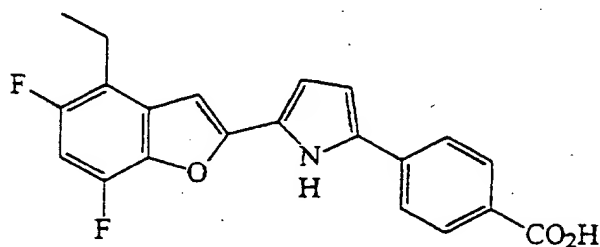
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.01 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$),
 1.80 (hex, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.73 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$),
 4.10 (t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.69-6.72 (m, 1H), 6.77 (d, 1H, $J=12.4\text{Hz}$),
 6.82-6.85 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$),
 7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 11.86 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H)

実施例 198

4-[2-{5-(4-エチル-5,7-ジフルオロベンゾフラン-2-イル)ピロリル}]安息香酸



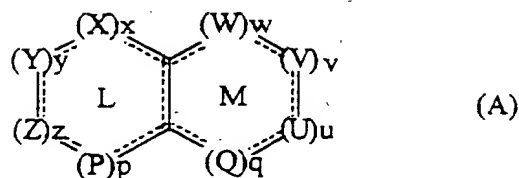
実施例 1 の (D) と同様にして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ;

1.23 (t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.77-2.83 (m, 2H), 6.78-6.80 (m, 1H),
 6.85-6.88 (m, 1H), 7.18 (t, 1H, $J=10.8\text{Hz}$), 7.41 (d, 1H, $J=2.8\text{Hz}$),
 7.90 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.96 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 11.98 (brs, 1H)

請求の範囲

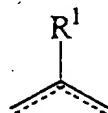
1. 一般式(A)



{式中、L環およびM環は縮合しているものとする。

==== は単結合または二重結合を意味する。

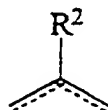
Xは式—O—で示される基、式—S—で示される基、または、



(式中R¹は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有してい

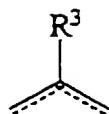
てもよいアルケニル基、または置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。) で示される基を意味する。x は0または1の整数を意味する。

Y は式—O—で示される基、式—S—で示される基、または、



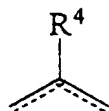
(式中 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基または置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。) で示される基を意味する。y は0または1の整数を意味する。

Z は式—O—で示される基、式—S—で示される基、または、



(式中 R³ は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基または置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。) で示される基を意味する。z は 0 または 1 の整数を意味する。

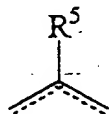
P は式 -O- で示される基、式 -S- で示される基、または、



(式中 R⁴ は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい

いヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、または置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。)で示される基を意味する。pは0または1の整数を意味する。

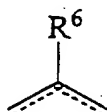
Qは式—O—で示される基、式—S—で示される基、または、



(式中 R^5 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換

基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、または置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。)で示される基を意味する。qは0または1の整数を意味する。

Uは式-O-で示される基、式-S-で示される基、または、

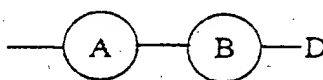


(式中R⁶は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基または置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。)で示される基を意味する。wは0または1の整数を意味する。

Vは式—O—で示される基、式—S—で示される基、または、

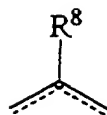


[式中R⁷は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または、

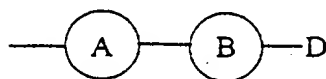


(A環およびB環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味し、Dは保護基を有していてもよいカルボキシ基を意味する。)で示される基を意味する。]で示される基を意味する。vは0または1の整数を意味する。

Wは式—O—で示される基、式—S—で示される基、または、

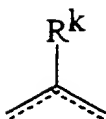


[式中R⁸は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または、



(A環およびB環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味し、Dは保護基を有していてもよいカルボキシ基を意味する。)で示される基を意味する。]で示される基を意味する。wは0または1の整数を意味する。

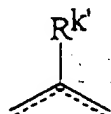
なお、X、Y、Z、P、Q、U、VおよびWの式



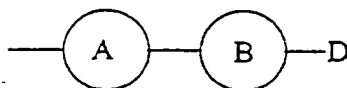
における式 ----- は単結合または二重結合を意味する。

また、 R^k は R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 を意味するが、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち隣り合う2つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。

x 、 y 、 z および p において、 $4 \geq x + y + z + p \geq 3$ でなければならない、 u 、 v 、 w および q において $4 \geq u + v + w + q \geq 3$ でなければならない。さらに、VおよびWのいずれか一方は式



であり（ R^k は R^7 または R^8 を意味する）、且つ、そのときの R^7 または R^8 は式



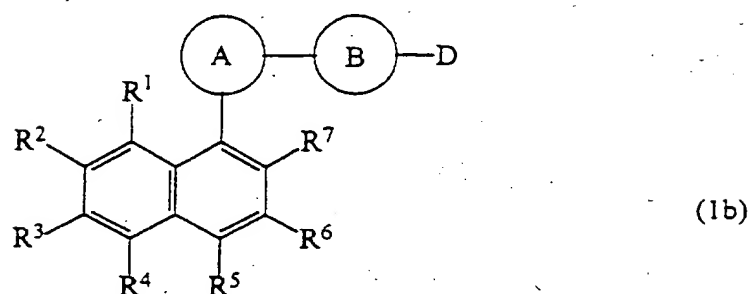
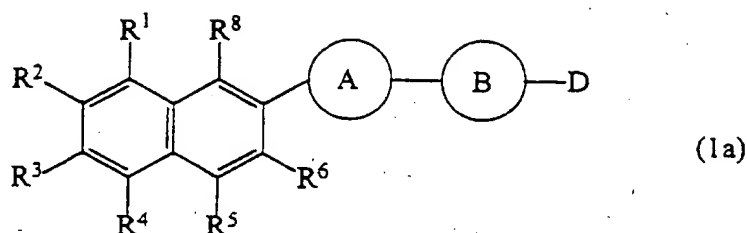
である（A環およびB環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味し、Dは保護基を有していてもよいカルボキシル基を意味する。）。

ただし、L環が完全に飽和している化合物は除く。）

で示される縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許

容される塩あるいはその水和物。

2. 一般式 (Ia) および (Ib)



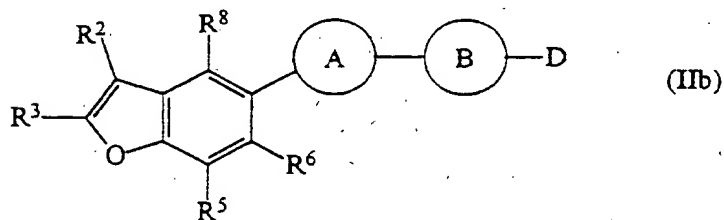
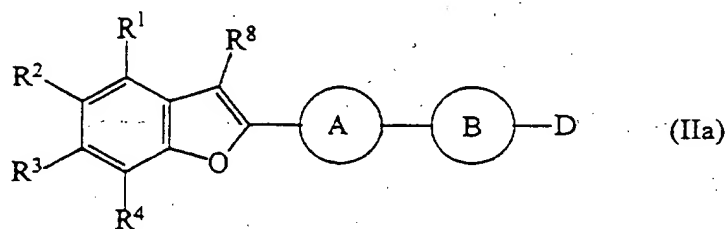
(式中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は同一または相異なる水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有

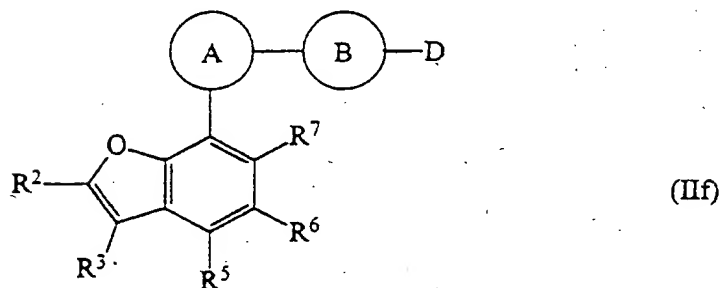
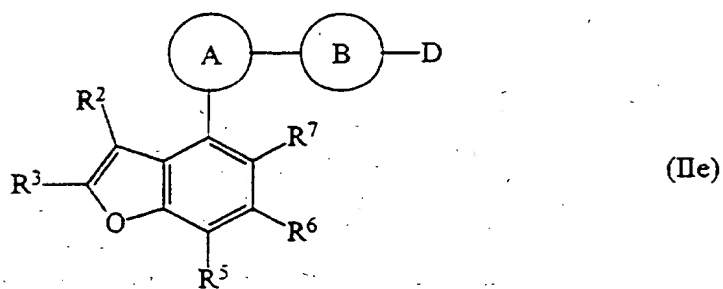
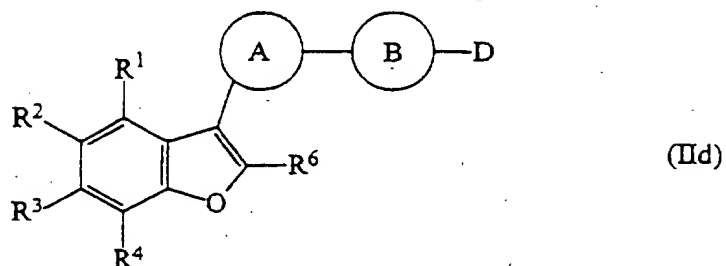
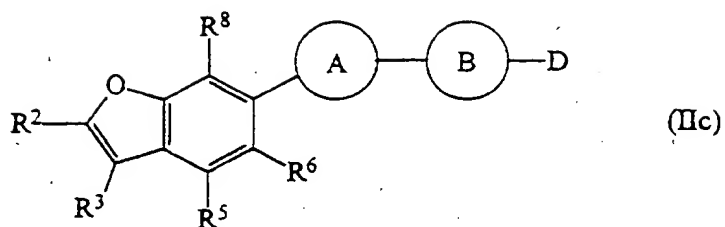
していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。

また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち隣り合う2つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。A環およびB環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシル基を意味する。)

で示される請求項1記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物。

3. 一般式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IIId)、(IIe) および(IIIf)





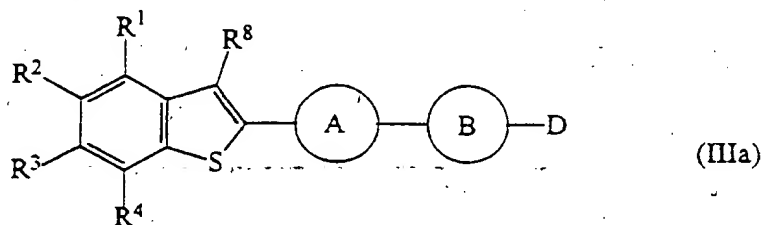
(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール

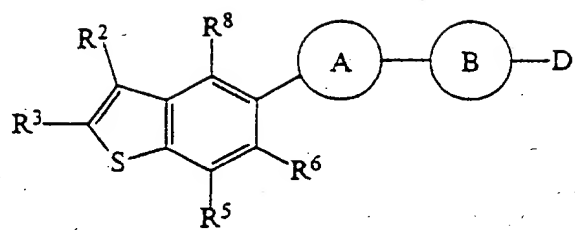
基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。

また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち隣り合う2つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。A環およびB環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシル基を意味する。)

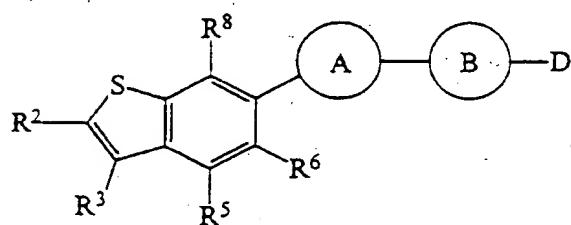
で示される請求項1記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物。

4. 一般式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)および(IIIf)

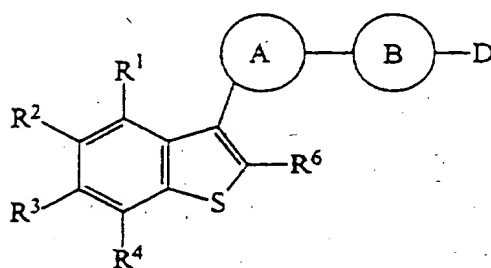




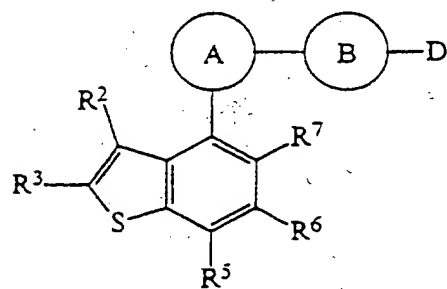
(IIIb)



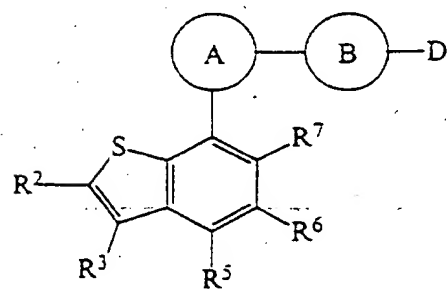
(IIIc)



(IIId)



(IIIe)



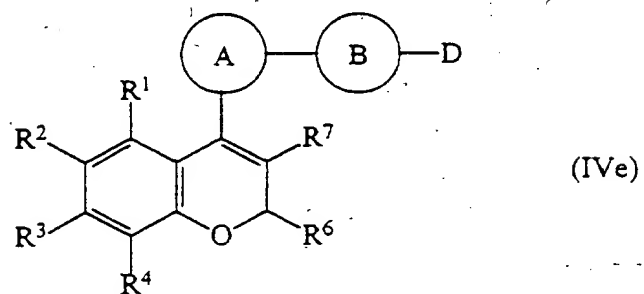
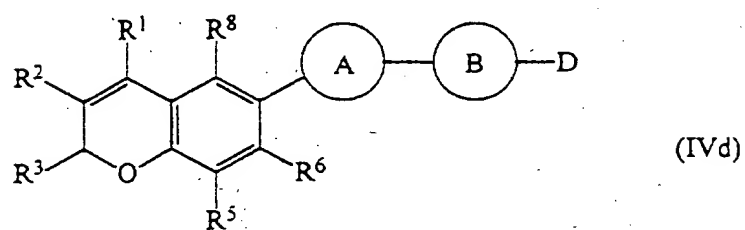
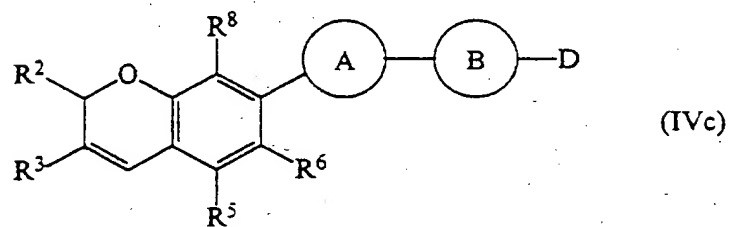
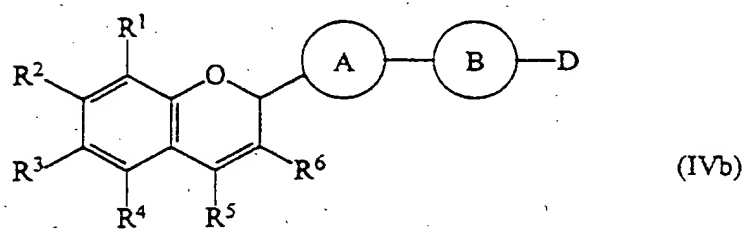
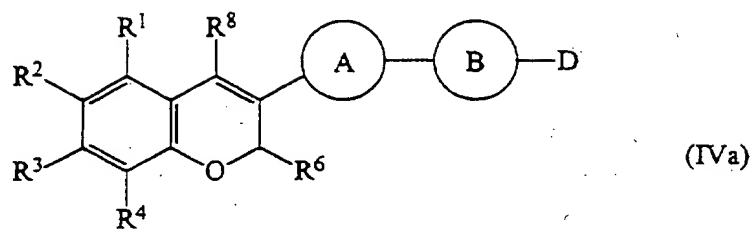
(IIIff)

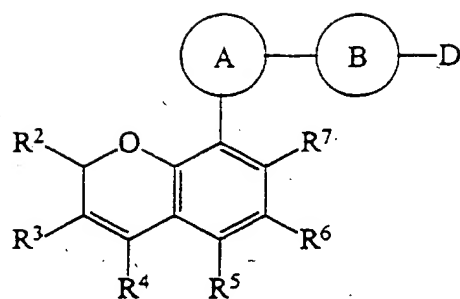
(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。

また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち隣り合う 2 つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒にになって環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。A 環および B 環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味する。D は保護基を有していてもよいカルボキシル基を意味する。)

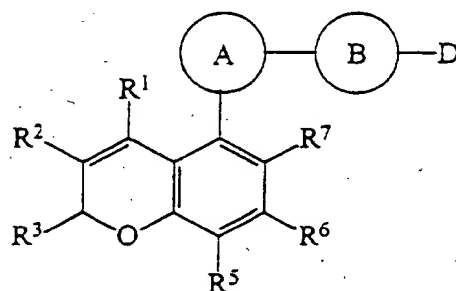
で示される請求項 1 記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物。

5. 一般式 (IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)、(IVf) および (IVg)





(IVf)



(IVg)

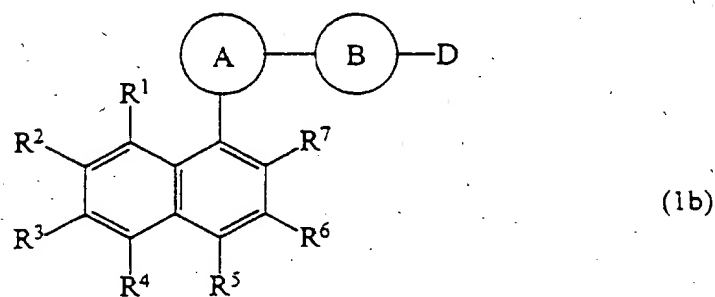
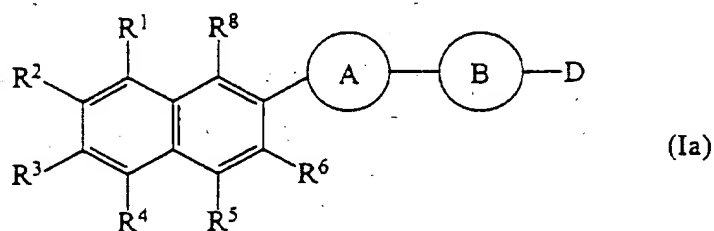
(式中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は同一または相異なる水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有してい

てもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。

また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち隣り合う2つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。A環およびB環は互いに独立して置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシル基を意味する。)

で示される請求項1記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物。

6. 一般式 (Ia) および (Ib)



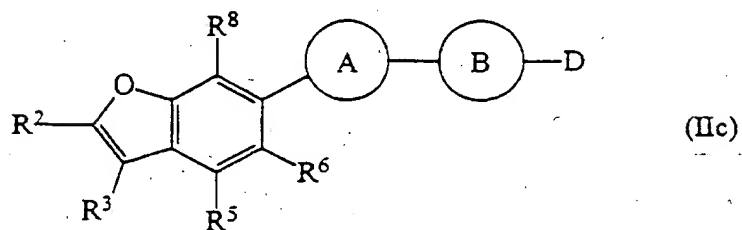
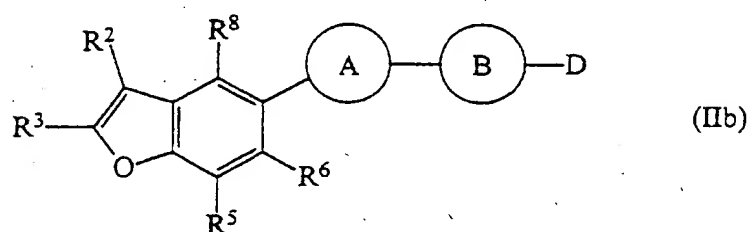
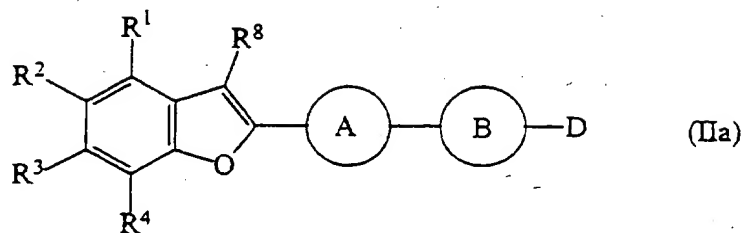
(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は同一ま

たは相異なる水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。

また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち隣り合う2つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒にあって環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。A環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味する。B環は置換基を有していてもよいフェニル環を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシル基を意味する。)

で示される請求項1または2に記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物。

7. 一般式 (IIa)、(IIb) および (IIc)



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を

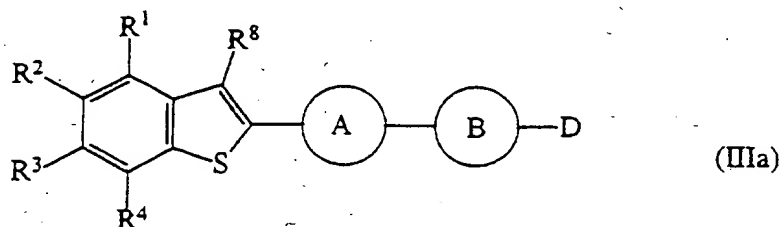
有していてもよいヘテロアリアルアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリアルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリアルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。

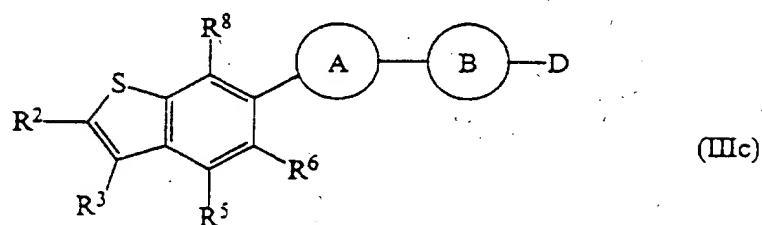
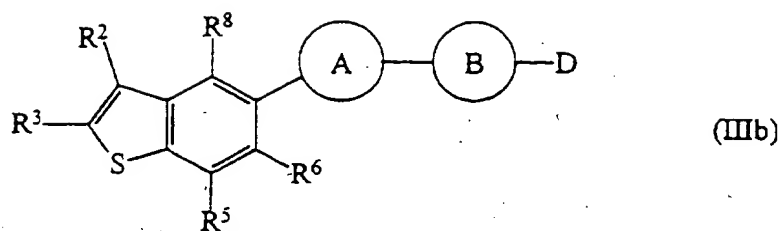
また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 のうち隣り合う2つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。

A環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味する。B環は置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシル基を意味する。)

で示される請求項1または3に記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物。

8. 一般式(IIIa)、(IIIb)および(IIIc)





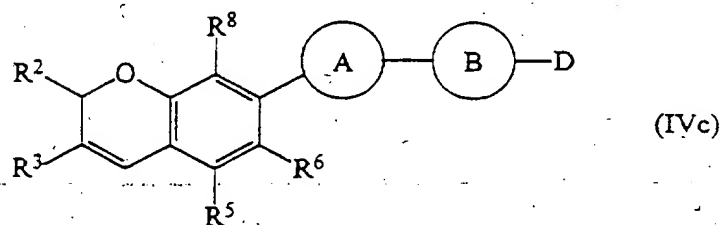
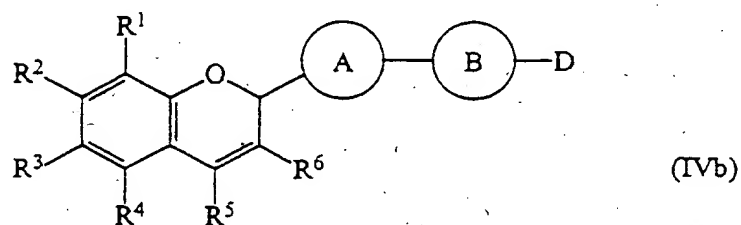
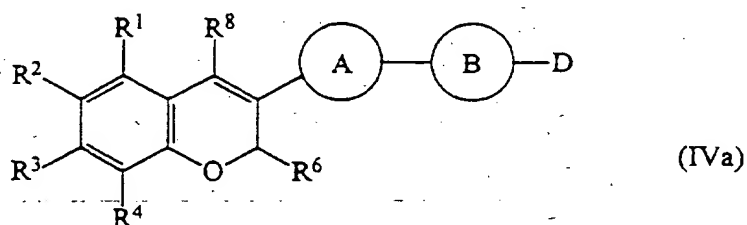
(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁸は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。

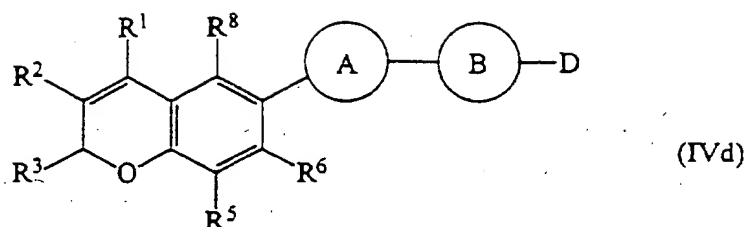
また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 のうち隣り合う2つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。

A環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味する。B環は置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシル基を意味する。)

で示される請求項1または4に記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物。

9. 一般式(IVa)、(IVb)、(IVc)および(IVd)





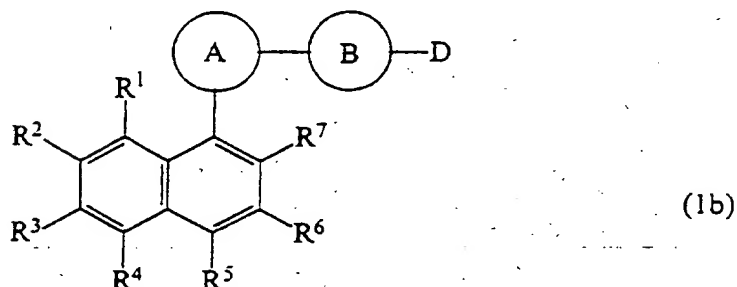
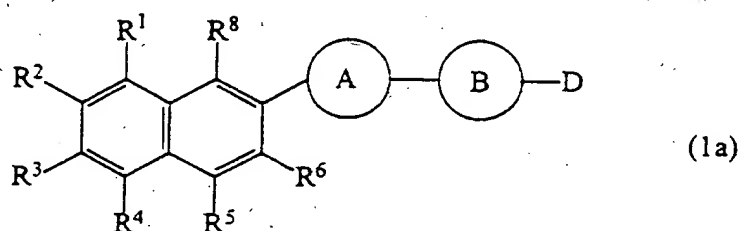
(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 は同一または相異なる水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。

また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 のうち隣り合う2つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を有していてもよく、さらに置換基を有していてもよい。A環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素環または不飽和複素環を意味す

る。B環は置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシ基を意味する。)

で示される請求項1または5に記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物。

10. 一般式 (Ia) および (Ib)



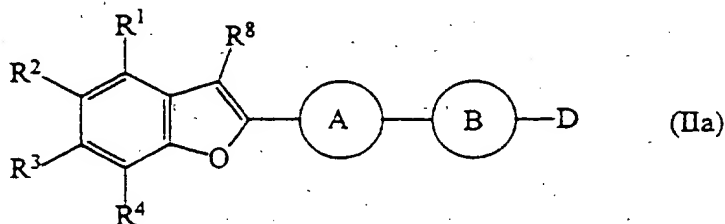
(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は同一または相異なる水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリー

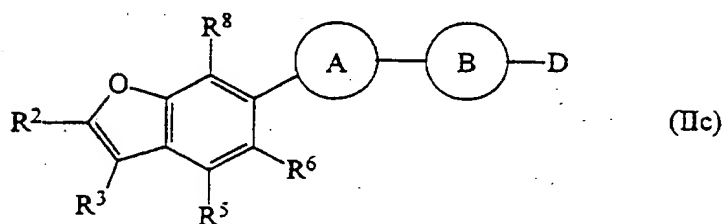
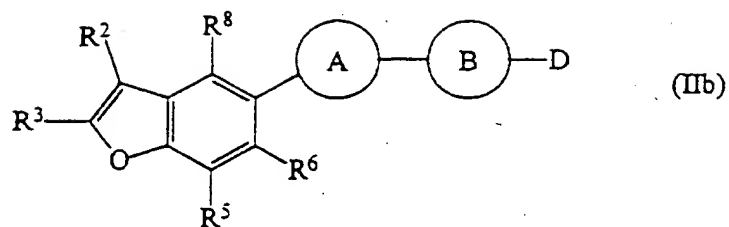
ルアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。

また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 のうち隣り合う2つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒にになって環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。A環は置換基を有していてもよいピロール環を意味する。B環は置換基を有していてもよいフェニル環を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシ基を意味する。)

で示される請求項1、2または6に記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物。

11. 一般式(IIa)、(IIb)および(IIc)





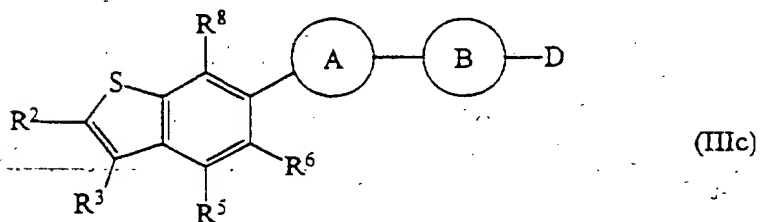
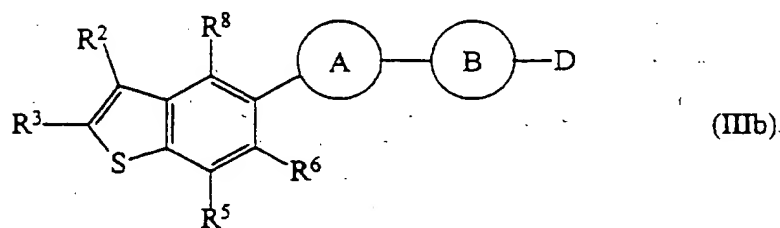
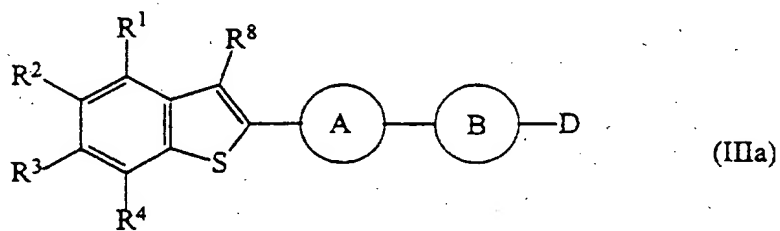
(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。

また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 のうち隣り合う2つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を含んでいてもよく、また置換基を有していてもよい。

A環は置換基を有していてもよいピロール環を意味する。B環は置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシ基を意味する。)

で示される請求項1、3または7に記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩あるいはその水和物。

12. 一般式(IIIa)、(IIIb)および(IIIc)



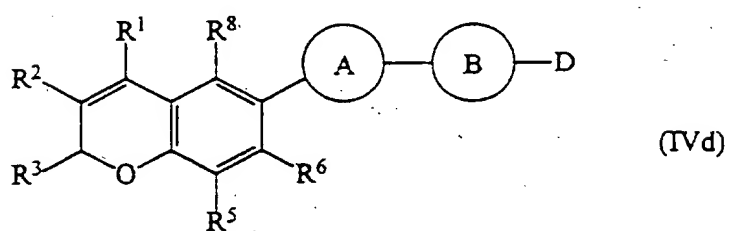
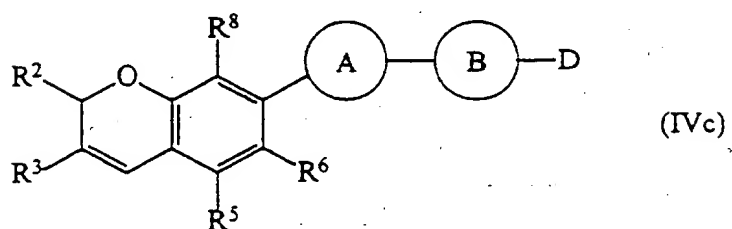
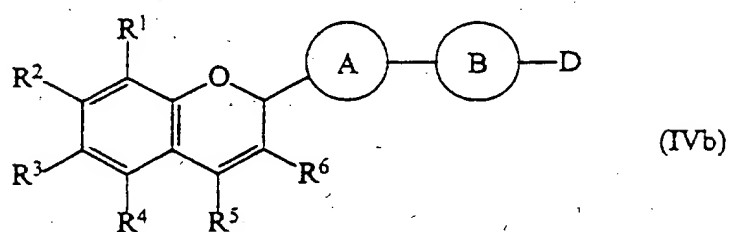
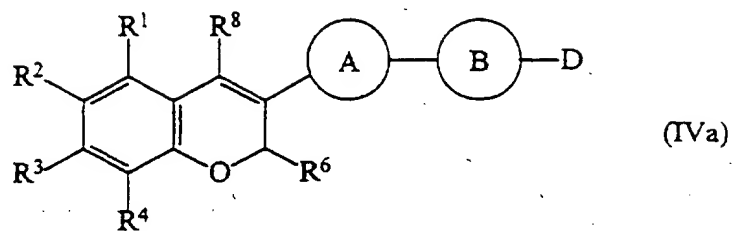
(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。

また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 のうち隣り合う2つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい。

A環は置換基を有していてもよいピロール環を意味する。B環は置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシル基を意味する。)

で示される請求項1、4または8に記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物。

13. 一般式(IVa)、(IVb)、(IVc)および(IVd)



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 は同一または相異なる水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換

基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、置換基を有していてもよいシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキルアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基を意味する。

また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^6 のうち隣り合う2つは一緒になって、それぞれが結合している炭素原子と一緒になって環を形成していてもよい。この環はヘテロ原子を含んでいてもよく、また置換基を有していてもよい。

A環は置換基を有していてもよいピロール環を意味する。B環は置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。Dは保護基を有していてもよいカルボキシル基を意味する。)

で示される請求項1、5または9に記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物。

14. 薬理学的に有効な量の請求項1に記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物と薬理学的に受容できる担体を含む医薬組成物。

15. 請求項1に記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的

に許容される塩あるいはその水和物であるレチノイン酸レセプターアゴニスト。

16. レチノイン酸レセプターのアゴニスト作用が有効な疾患の予防・治療剤である請求項14に記載した組成物。
17. レチノイン酸レセプターアゴニスト作用が有効な疾患が、色素性乾皮症、乾癬、乾癬性関節炎、座瘡、白板症およびその他の各種角質化異常症並びに皮膚異常、円形脱毛症、脂漏性脱毛症、悪液性脱毛症等の各種脱毛症、閉経後骨粗鬆症、老人性骨粗鬆症、ステロイド性骨粗鬆症、特発性骨粗鬆症、糖尿病性骨減少症、慢性関節リウマチ性骨減少症、腎性骨軟化症等の各種骨粗鬆症および骨減少症、異所性過骨形成、変形性関節炎、肩関節周囲炎等の骨・関節疾患、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ベーチェット病、菌状息肉腫、全身性強皮症、特発性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、皮膚筋炎、結節性動脈硬化症等の自己免疫疾患、急性前骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、慢性白血病等の各種白血病、臓器移植時の移植片拒絶反応の抑制、骨髄移植、幹細胞移植時等の移植片対宿主病（GVHD）、ネフローゼ症候群等の腎症、糸球体腎炎、菌状息肉腫等の悪性リンパ腫、頭頸部扁平上皮癌などの扁平上皮癌、膀胱癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、大腸癌、前立腺癌、膵臓癌などの固形癌、アトピー性皮膚炎、喘息等の炎症およびアレルギー性疾患、免疫不全症における免疫機能賦活、免疫機能低下時や胎児のサイトメガロウィルス感染症、日和見感染症等の免疫不全や難治性感染症、甲状腺機能亢進症、高カルシウム血症、肺線維症、肝線維症、肝硬変等の各種線維症、アテローム性動脈硬化症および血行再建術後の再狭

窄、子宮内膜過形成、良性前立腺肥大、増殖性硝子体網膜症および形成異常等の非悪性過剰増殖性疾患、高脂血症などの脂質代謝および脂質輸送に関する疾患、糖尿病、ドライアイ症候群、日光による皮膚損傷、創傷治癒の促進またはアポトーシスの誘導促進である請求項 16 に記載した組成物。

18. 薬理学的に有効な量の請求項 1 記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物をレチノイン酸レセプターアゴニスト作用が有効な疾患を有する患者に投与することによってその疾患を予防・治療する方法。
19. 請求項 1 記載の縮合環含有カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容される塩あるいはその水和物をレチノイン酸レセプターアゴニスト作用が有効な疾患の治療剤を製造することに用いること。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00852

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁶ C07D207/337, 307/54, 333/24, 52, 405/04, 10, 409/04, 14,
C07C47/52, 69/78, A61K31/34, 38, 40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁶ C07D207/337, 307/54, 333/24, 52, 405/04, 10, 409/04, 14,
C07C47/52, 69/78, A61K31/34, 38, 40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-502178, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), March 10, 1994 (10. 03. 94), Example; claim & WO, 92/12154, A	1, 4, 14-17, 19
X	JP, 49-112926, A (Hoechst AG.), October 28, 1974 (28. 10. 74), Example & US, 3974172, A & GB, 1453481, A & DE, 2405056, A & NL, 7401512, A & BE, 810853, A & FR, 2217337, A	1, 3
X	JP, 49-83725, A (Bayer AG.), August 12, 1974 (12. 08. 74), Example & US, 4233440, A & GB, 1422621, A & DE, 2258276, A & BE, 807803, A & NL, 7316163, A & FR, 2207917, A & CH, 586309, A	1, 2, 6
X	US, 4129568, A (Robert K. Howe), December 12, 1978 (12. 12. 78), Example (Family: none)	1, 2, 6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 9, 1997 (09. 06. 97)

Date of mailing of the international search report

June 17, 1997 (17. 06. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00852

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 4139366, A (Robert K. Howe), February 13, 1979 (13. 02. 79), Example (Family: none)	1, 2, 6
X	US, 4135910, A (Robert K. Howe), January 23, 1979 (23. 01. 79), Example (Family: none)	1, 2, 6
X	US, 4166732, A (Robert K. Howe), September 4, 1979 (04. 09. 79), Example (Family: none)	1, 2, 6
X	Khim. Geterotskl. Soedin., (9), (1986), Krasovitskii, B.M. et al., p. 1261-4	1, 2, 6
X	Chemical Abstracts, 100, Abstract No. 87266 & SU, 1051083, A1	1, 2, 6
X	Liebigs Ann. Chem., (11), (1983), Boberg Friedrich et al., p. 2029-33	1, 2, 6
X	J. Heterocycl. Chem., 19(4), (1982), Howe Robert K. et al., p. 721-6	1, 2, 6
X	Chemical Abstracts, 89, Abstract No. 129303 & Bull. Chem. Soc. Jpn., 51(5), (1978), p. 1473-6	1
X	J. Inst. Chem. (India), 49(6), (1977), Banerjee M. et al., p. 291-3	1, 2, 6
X	Pestic. Sci., 6(5), (1975), Geissler Art E. et al., p. 441-50	1, 2, 6
A	JP, 6-501948, A (Allergan, Inc.), March 3, 1994 (03. 03. 94), Claim & WO, 92/6084, A & AU, 9187210, A & ZA, 9108026, A & PT, 99188, A & US, 5162546, A & NZ, 240060, A & EP, 553156, A1 & FI, 9301625, A & NO, 9301344, A & US, 5278318, A	1-17, 19
A	JP, 61-85360, A (Centre Internationale de Recherches Dermatologiques C.I.R.D.), April 30, 1986 (30. 04. 86), Claim & GB, 2164648, A & BE, 903254, A & DE, 3533308, A & FR, 2570377, A & SE, 8504291, A & AU, 8547559, A & NL, 8502557, A & LU, 85544, A & DK, 8504232, A & ZA, 8507158, A & ES, 8608487, A & PT, 81132, A & AU, 8662995, A & US, 4740519, A & SE, 8800949, A & CH, 665841, A & CA, 1256804, A & CA, 1256862, A & US, 4920140, A & CH, 675241, A	1-17, 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00852

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	& US, 5059621, A & AT, 8502718, A & US, 5260295, A & US, 5288744, A & DE, 3546907, A1 & US, 5428052, A & AT, 9200421 WO, 97/02244, A (Eisai Co., Ltd.), January 23, 1997 (23. 01. 97), Claim & AU, 9662422, A & JP, 9-71566, A	1-17, 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00852

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 18 pertains to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁶ C07D207/337, 307/54, 333/24, 52, 405/04, 10, 409/04, 14, C07C47/52, 69/78, A61K31/34, 38, 40		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁶ C07D207/337, 307/54, 333/24, 52, 405/04, 10, 409/04, 14, C07C47/52, 69/78, A61K31/34, 38, 40		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J.P. 6-502178, A (藤沢薬品工業株式会社), 10. 3月. 1994 (10. 03. 94), 実施例、特許請求の範囲&WO, 92/12154, A	1, 4, 14-17, 19
X	J.P. 49-112926, A (ヘキスト、アクチエンゲゼルシャフト), 28. 10月. 1974 (28. 10. 74), 実施例&US, 3974172, A&GB, 1453481, A&DE, 2405056, A&NL, 7401512, A&BE, 810853, A&FR, 2217337, A	1, 3
X	J.P. 49-83725, A (バイエル アクチエンゲゼルシャフト), 12. 8月. 1974 (12. 08. 74), 実施例&US, 4233440, A&GB, 1422621, A&DE, 2258276, A&BE, 807803, A&NL, 7316163, A&FR, 2207917, A&CH, 586309, A	1, 2, 6
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 09. 06. 97		国際調査報告の発送日 17.06.97
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3454 <div style="text-align: right;">4C 9159</div>

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 4129568, A (Robert K. Howe), 12. 12月. 1978 (12. 12. 78), EXAMPLE (ファミリーなし)	1, 2, 6
X	US, 4139366, A (Robert K. Howe), 13. 2月. 1979 (13. 02. 79), EXAMPLE (ファミリーなし)	1, 2, 6
X	US, 4135910, A (Robert K. Howe), 23. 1月. 1979 (23. 01. 79), EXAMPLE (ファミリーなし)	1, 2, 6
X	US, 4166732, A (Robert K. Howe), 4. 9月. 1979 (04. 09. 79), EXAMPLE (ファミリーなし)	1, 2, 6
X	Khim. Geterotskl. Soedin., (9), (1986), Krasovitskii. B. M. et al., p. 1261-4	1, 2, 6
X	Chemical Abstracts, 100, 要約番号87266&SU, 1051083, A1	1, 2, 6
X	Liebigs Ann. Chem., (11), (1983), Boberg Friedrich et al., p. 2029-33	1, 2, 6
X	J. Heterocycl. Chem., 19(4), (1982), Howe Robert K. et al., p. 721-6	1, 2, 6
X	Chemical Abstracts, 89, 要約番号129303&Bull. Chem. Soc. Jpn., 51(5), (1978), p. 1473-6	1
X	J. Inst. Chem. (India), 49(6), (1977), Banerjee M. et al., p. 291-3	1, 2, 6
X	Pestic. Sci., 6(5), (1975), Geissler Art-E. et al., p. 441-50	1, 2, 6
A	J.P., 6-501948, A (アラガン、インコーポレイテッド), 3. 3月. 1994 (03. 03. 94), 特許請求の範囲&WO, 92/6084, A&AU, 9187210, A&ZA, 9108026, A&PT, 99188, A&US, 5162546, A&NZ, 240060, A&EP, 553156, A1&FI, 9301625, A&NO, 9301344, A&US, 5278318, A	1-17, 19
A	J.P., 61-85360, A (サントル・アンテルナショナル・ド・ルシエルシユ・デルマトロジック・セ・イ・エール・デ), 30. 4月. 1986 (30. 04. 86), 特許請求の範囲&GB, 2164648, A&BE, 903254, A&DE, 3533308, A&FR, 2570377, A&SE, 8504291, A&AU, 8547559, A&NL, 8502557, A&LU, 85544, A&DK, 8504232, A&ZA, 8507158, A&ES, 8608487, A&PT, 81132, A&AU, 8662995, A&US, 4740519, A&SE, 8800949, A&CH, 665841, A&CA, 1256804, A&CA, 1256862, A&US, 4920140, A&CH, 675241, A&US, 5059621, A&AT, 8502718, A&US, 5260295, A&US, 5288744, A&DE, 3546907, A1&US, 5428052, A&AT, 9200421	1-17, 19
P, A	WO, 97/02244, A (エーザイ株式会社), 23. 1月. 1997 (23. 01. 97), 特許請求の範囲&AU, 9662422, A&JP, 9-71566, A	1-17, 19

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲18に係る発明は、人又は動物の身体の処置による治療方法に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記録されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。